

ЗВІТ №1
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	СЕМБЛІКС SCEMBLIX
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати

2. Фармакологія:	<p>Встановлено, що патофізіологія ХМЛ є результатом дерегуляції активності тирозинкінази химерного онкопротеїну BCR-ABL1, а лікарські засоби, які інгібують тирозинкіназу ABL1, є ефективними методами лікування цього злоякісного стану та викликають стійку регресію пухлини у більшості пацієнтів. На відміну від доступних на цей час препаратів, таких як бозутиніб, дазатиніб, флуматиніб, іматиніб, нілотиніб, понатиніб і радотиніб (Manley and Stiefl 2017), асцимініб пригнічує активність тирозинкінази ABL1 і BCR-ABL1 шляхом зв'язування з міристоїлзв'язувальною кишенею ферменту (Wylie et al 2017; Schoepfer et al 2018; Manley et al 2020). Внаслідок цього алостеричного механізму дії асцимініб зберігає активність проти точкових мутацій, які зумовлюють резистентність до АТФ-конкурентних засобів (Schoepfer et al 2018; Manley et al 2020).</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p>Асцимініб зв'язується з міристаною кишенею в домені кінази ABL1 з високою афінною константою дисоціації (KD) 0,5 нМ (Schoepfer et al 2018). Відповідно до цієї спорідненості асцимініб пригнічує фосфорилування тирозину, що каталізується конструктором ABL1⁶⁴⁻⁵¹⁵ із середніми значеннями IC₅₀ 2,6 ± 0,8 нМ (аналіз зв'язування з радіометричним фільтром) і 0,5 ± 0,1 нМ (аналіз резонансного перенесення енергії флуоресценції) (Schoepfer et al 2018). Біохімічна активність асцимінібу перетворювалась на потужне інгібування проліферації клітин Luc-Ba/F3 (аналіз за геном-репортером люциферази Britelite™), трансфікованих BCR-ABL1 дикого типу із середнім значенням IC₅₀ 0,61 ± 0,21 нМ (Wylie et al 2017); метаболіти фази I (M29.5, M44) асцимінібу, виявлені під час досліджень у людей, демонструють незначну клітинну активність. Дазатиніб і понатиніб демонстрували ефективність, подібну до асцимінібу, проти клітин Luc-Ba/F3, трансфікованих BCR-ABL1 дикого типу із середніми значеннями IC₅₀ 0,30 і 0,37 нМ, в той час як нілотиніб (середнє значення IC₅₀ 3.52 нМ), іматиніб (середнє значення IC₅₀ 90.5 нМ) і бозутиніб (середнє значення IC₅₀ 204 нМ) були менш ефективними. Оскільки асцимініб не зв'язується з АТФ-кишенею BCR-ABL1, він зберігає потужну активність проти клітин, які утримують конструктори BCR-ABL1, що мають клінічно</p>

	<p>спостережувани точкові мутації, які зумовлюють резистентність до АТФ-конкурентних ІТК.</p> <p>Як і BCR-ABL1 дикого типу, клітини Luc-Ba/F3 мають експресувати конструкти BCR-ABL1, кожен з яких містить одну з кількох клінічно спостережуваних точкових мутацій (G250H, Q252H, Y253H, E255K/V, T315I, F359V та E459K). Асцимініб пригнічував проліферацію цих клітинних ліній із середніми значеннями IC₅₀ в діапазоні від 0,7 до 7,7 нМ (Schoepfer et al 2018; Manley et al 2020). Щодо мутації T315I, асцимініб продемонстрував середнє значення IC₅₀ 7,64 ± 3,22 нМ (у 12-13 разів вище, ніж дикий тип).</p> <p>Після перорального введення мишам з підшкірними ксенотрансплантатами клітин KCL-22, отриманими з ХМЛ людини, асцимініб залежно від дози пригнічував ріст пухлини, при цьому регресія пухлини спостерігалася при дозах ≥7,5 мг/кг 2 рази на добу [RD-2013-50145]. Після одноразового введення асцимінібу мишам із пухлинами рівні препарату в плазмі крові були пов'язані з інгібуванням фосфорилування (Tyr694) STAT-5 (перетворювача сигналу та активатора транскрипції 5, низхідного компонента сигнального шляху BCR-ABL1). Таким чином після введення дози 30 мг/кг інгібування pSTAT-5 становило >80% до 16 годин після введення. Застосування асцимінібу в дозі 15 мг/кг 2 рази на добу продемонструвало більшу ефективність, ніж застосування 30 мг/кг один раз на добу, що відображало відносно короткий період напіввиведення сполуки у мишей (< 4 годин). Ту саму модель використовували для порівняння асцимінібу та нілотинібу, які вводили як окремо, так і в комбінації. Застосування або асцимінібу (30 мг/кг 2 рази на добу), або нілотинібу (75 мг/кг 2 рази на добу) обумовлювало регресію пухлини, хоча, незважаючи на безперервне дозування, у всіх тварин стався рецидив через появу пухлин, що містили стійкі до препарату мутації BCR-ABL1 (Thr315Ile у випадку нілотинібу та Ala337Thr у випадку асцимінібу); резистентні пухлини згодом регресували після введення альтернативного препарату. Навпаки, у тварин, які отримували комбінацію асцимінібу (30 мг/кг 2 рази на добу) і нілотинібу (75 мг/кг 2 рази на добу), регресія пухлини зберігалась без ознак рецидиву захворювання протягом 68-денного періоду лікування або протягом >100 днів після припинення лікування. Ці результати узгоджуються з тим, що кожен препарат пригнічує появу клонів, які несуть мутації BCR-ABL1, обумовлюючи знижену чутливість до іншого препарату. Це обґрунтовує використання комбінацій лікарських засобів, якщо очікується резистентність до препарату. На додаток до перешкоджання появі мутантних форм BCR-ABL1, що надають зумовлюють резистентність до АТФ-конкурентних ІТК, асцимініб може долати стійке захворювання, викликане мутантними формами ХМЛ. Таким чином, після перорального введення (30 мг/кг 2 рази на добу) мишам з підшкірними ксенотрансплантатами клітин KCL-22, що містили мутантну форму T315I BCR-ABL1, асцимініб викликав регресію пухлини [RD-2020-00314]. Хоча асцимініб не оцінювали на системних моделях ХМЛ, його оцінювали на моделях ксенотрансплантатів отриманого від пацієнта дисемінованого гострого лімфоцитарного лейкозу (ГЛЛ), позитивного за філадельфійською хромосомою (Ph+), у мишей, де пероральне застосування двічі на добу призводило до різкої та стійкої регресії пухлини при дозах ≥7,5 мг/кг [RD-2018-00292].</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Незважаючи на те, що кінази ABL1 і ABL2 повсюдно експресуються в тканинах людини, а їх сигналювання залучене до ряду фізіологічних процесів (Khattri et al 2016), у доклінічних дослідженнях не спостерігалось жодного впливу асцимінібу, крім як на онкогенно трансформовані клітинні лінії [RD-2019-00440] (Manley et al 2020).</p>

	<p>При оцінці впливу на активність трансфосфорилування великої панелі кіназних конструктив (335 протеїнкіназ дикого типу, які не були білками повної довжини, але містили АТФ-зв'язувальні сайти), асцимініб не виявляв суттєвих ефектів (залишкова активність $\geq 66\%$) при концентраціях ≤ 10 мкМ [RD-2020-00068] [RD-2020-00069]. Цей висновок узгоджується з алостеричним механізмом дії асцимінібу та підтверджує, що він не пригнічує каталітичну активність протеїнкіназ шляхом взаємодії з сайтом зв'язування АТФ. Крім того, не спостерігалось суттєвого впливу на жодну з 14 оцінених ліпідкіназ.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Асцимініб оцінювали на предмет нецільової активності щодо 144 рецепторів, зв'язаних з G-білком (GPCR), транспортерів, іонних каналів, ядерних рецепторів та ферментів. Ефекти $>50\%$ при 10 мкМ спостерігалися лише проти 5-ліпоксигенази ($IC_{50} = 3,3$ мкМ), везикулярного переносника моноамінів VMAT-2 ($IC_{50} = 3,5$ мкМ) і антагонізму серотонінових рецепторів 5HT2B ($IC_{50} = 5.1$ мкМ). Ефекти спостерігалися при $IC_{50} > 10$ мкМ на рецептор аденозину 3 типу Ad3 ($IC_{50} = 21$ мкМ), рецептор 5HT2A ($IC_{50} = 18$ мкМ) та транспортер норадреналіну людини (NET) ($IC_{50} = 22$ мкМ).</p> <p>У пацієнтів, які отримують рекомендовану дозу 40 мг 2 рази на добу, середня геометрична загальна C_{max} у плазмі в рівноважному стані становить 793 нг/мл або 1,8 мкМ для асцимінібу (молекулярна маса (ММ): 449,8), а середня геометрична AUC становить 10525 нг *год/мл або 23 мкМ (цикл 2, день 1; примітка: AUC означає AUC0-24) [Дослідження CABL001X2101], що означає вільну C_{max} 0,048 мкМ та вільну AUC 0,63 мкМ (вільна частка у людини: 0,027).</p> <p>У пацієнтів, які отримують рекомендовану дозу 80 мг 1 раз на добу, середня геометрична загальна C_{max} у плазмі в рівноважному стані становить 1781 нг/мл або 4 мкМ для асцимінібу (ММ: 449,8), а середня геометрична AUC становить 15112 нг*год/мл або 33,6 мкМ (Дослідження CABL001X2101), що означає вільну C_{max} 0,1 мкМ та вільну AUC 0,91 мкМ (вільна частка у людини: 0,027).</p> <p>У пацієнтів, які отримують рекомендовану дозу 200 мг 2 рази на добу, середня геометрична загальна C_{max} у плазмі в рівноважному стані становить 5642 нг/мл або 12,5 мкМ для асцимінібу (ММ: 449,8), а середня геометрична AUC становить 75094 нг*год/мл або 167 мкМ (Дослідження CABL001X2101), що означає вільну C_{max} 0,34 мкМ та вільну AUC 4,51 мкМ (вільна частка у людини: 0,027).</p> <p>Найсильніша нецільова взаємодія асцимінібу була з 5-ліпоксигеназою (IC_{50} 3,3 мкМ). Інгібітори 5-ліпоксигенази є протизапальними препаратами, які виявляють протипухлинні властивості у людини. Порівняно з вільною експозицією, досягнутою у пацієнтів при застосуванні 40 мг 2 рази на добу, розраховані межі безпеки становлять > 60 для всіх мішеней. Таким чином, беручи до уваги > 60-кратні межі безпеки та низьке проникнення асцимінібу в мозок після перорального прийому (Розділ 3.3), нецільові побічні реакції, спричинені взаємодією з 5-ліпоксигеназою, транспортером VMAT-2 і рецептором серотоніну 5-HT2B, навряд чи проявлятимуться у людей.</p> <p>Експозиція вільної C_{max} 0,34 мкМ після прийому дози 200 мг 2 рази на добу може обумовити меншу межу безпеки для деяких нецільових показників, таких як інгібування ліпоксигенази (межа безпеки 10) і антагонізм рецепторів серотоніну 5-HT2B (межа безпеки 15). Однак, наскільки нам відомо, лікарські засоби, які виявляють неселективну антагоністичну дію щодо 5-HT2B, не пов'язані з серйозними побічними ефектами в клінічних умовах. Таким чином, нецільові побічні реакції, що є наслідком взаємодії з 5-ліпоксигеназою або рецептором серотоніну 5-HT2B, навряд чи будуть актуальними або викликать</p>

	<p>занепокоєння у пацієнтів, які отримують асцимініб у дозі 200 мг 2 рази на добу.</p> <p>Детальні клінічні спостереження щодо центральної нервової системи (ЦНС) у щурів, включаючи якісні та кількісні оцінки та вимірювання функції дихання (дихальний об'єм, частота дихання та похідний хвилинний об'єм), не продемонстрували жодного впливу після введення асцимінібу до 600 мг/кг/д.</p> <p>Асцимініб продемонстрував надзвичайно низький або відсутній вплив на повільно активований калієвий канал серця із затримкою випрямлення (IKs) і кальцієвий канал L-типу людини (hCav1.2) (інгібування на 5,2% і 11% при 30 мкМ відповідно) або під час аналізу потенціал-активованих натрієвих каналів серця людини з фіксацією потенціалу (Nav1.5) (IC₅₀ 29,7 мкМ).</p> <p>Значення IC₅₀ щодо інгібіторної дії асцимінібу на калієвий канал гену специфічних калієвих каналів серця людини (hERG), визначене за допомогою методу ручної фіксації потенціалу (дослідження GLP), становило 11,4 мкМ, що еквівалентно 4498 нг/мл (коефіцієнт Хілла = 0,9). Інгібування hERG забезпечує розрахункову > 200-кратну та > 100-кратну межу безпеки в порівнянні з експозицією вільної Стах у суб'єктів при терапевтичній дозі 40 мг 2 рази на добу та 80 мг 1 раз на добу, а також розрахункову > 30-кратну межу безпеки в порівнянні з експозицією вільної Стах у суб'єктів при терапевтичній дозі 200 мг 2 рази на добу.</p> <p>Помірні серцево-судинні ефекти (збільшення частоти серцевих скорочень, зниження систолічного тиску, зниження середнього артеріального тиску та зниження артеріального пульсового тиску) спостерігалися при застосуванні разових доз асцимінібу 600 мг/кг у самців собак на підставі даних телеметрії або доз 600 мг/кг у собак на підставі даних інвазивної телеметрії для дослідження серцево-судинної безпеки. Подовження інтервалу QTc не спостерігалось. На основі експозиції, досягнутої під час 4-тижневого дослідження токсичності на собаках очікувана розрахункова Стах при дозі 600 мг/кг у собак становила ≈142 000 нг/мл, що відповідає вільній Стах 6,3 мкМ (вільна фракція у собак: 0,02); це значення в 100 і 60 разів перевищує досягнуте у пацієнтів при прийомі 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 1 раз на добу відповідно, або в 18 разів - при прийомі 200 мг 2 рази на добу.</p> <p>Жодних змін у серцево-судинних параметрах, пов'язаних із подовженням інтервалу QTc, не спостерігалось за даними стандартної електрокардіографії ні в 4-тижневому дослідженні токсичності на собаках, ні в дослідженнях токсичності на яванських макаках (до 39 тижнів лікування).</p> <p>Безсимптомне подовження інтервалу QTc спостерігалось у пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, які отримували асцимініб у дозі 40 мг 2 рази на добу або 80 мг 1 раз на добу, або 200 мг 2 рази на добу [КРБ].</p>
4) фармако-динамічні взаємодії	Аспекти фармакодинамічної взаємодії не застосовні для цього дослідження.
<p>3. Фармакокінетика:</p> <p>У цьому розділі наведено огляд досліджень абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (АРМВ) асцимінібу у тварин і людей, а також токсикокінетичних досліджень. У обговорених звітах використовували такі коди сполук як синоніми асцимінібу: AVL001, CME911 або NVP-CME911. Детальні результати див. у документі.</p> <p>Фармакокінетичні дослідження проводили на мишах, щурах, собаках, яванських макаках та у людей. Токсикокінетику оцінювали на мишах, щурах, собаках, кроликах і мавпах. Дослідження АРМВ на щурах, яванських макаках та у людей проводили з використанням міченої радіоактивним ¹⁴C</p>	

ізотопом лікарської речовини. Токсикокінетичні дослідження проводили з використанням неміченого асцимінібу. Були проведені дослідження *in vitro*, щоб охарактеризувати зв'язування з білками плазми, розподіл в крові та плазмі, проникність і метаболізм асцимінібу у визначених видів та у людини.

Результати, отримані на лабораторних тваринах, порівнюються з відповідними даними у людей. Це порівняння підтверджує вибір видів, які використовуються в дослідженнях токсичності, і екстраполяцію даних щодо безпеки на людей.

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>¹⁴C-мічений асцимініб був синтезований для досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. ¹⁴C-асцимініб був позначений амідною функцією. Стабільний мічений D₅-асцимініб був синтезований як внутрішній стандарт для біоаналітичного кількісного визначення. D₅-асцимініб був утворений шляхом специфічного введення дейтерію в піролідінове кільце.</p> <p>Асцимініб кількісно визначали методом РХ-МС/МС у зразках плазми мишей, щурів, кроликів, собак, яванських макак та людей з використанням D₅-асцимінібу як внутрішнього стандарту. Біоаналітичні методи були валідовані для кількісного визначення асцимінібу в плазмі щурів, собак, мишей, мавп та кроликів у умовах відповідно до вимог GLP. Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) становила 10,00 нг/мл з використанням 25 мкл плазми щурів, мишей, собак і мавп, 10 мкл плазми кроликів або 50 мкл плазми щурів (перший метод). Була продемонстрована довгострокова стабільність асцимінібу в плазмі при температурі нижче 60 °C протягом періоду, який охоплює фактичний час зберігання досліджуваних зразків, отриманих від мишей, щурів, собак і мавп. Щодо зразків, отриманих від кроликів, стабільність оцінювали при температурі -80°C.</p> <p>Радіоактивність вимірювали методом рідинного сцинтиляційного детектування (РСД). Концентрацію радіоактивності в органах і тканинах визначали методом кількісної авторадіографії всього тіла (КРВТ).</p> <p>Структури та концентрації метаболітів у дослідженнях АРМВ з використанням міченого радіоактивним ізотопом асцимінібу були отримані методом ВЕРХ з онлайн/офлайн детектуванням радіоактивності. З'ясування структури метаболітів проводили методом РХ-МС або РХ-МС/МС.</p>
2) всмоктування	<p>Фармакокінетичну поведінку асцимінібу досліджували на мишах, щурах, собаках, яванських макаках та у людей.</p> <p>У дослідженнях АРМВ з використанням пероральних суспензій асцимінібу - вільної основи (щури) або гідрохлориду (мавпи) абсорбцію оцінювали як 50% у щурів та 52% у мавп на основі АUC в плазмі загальних радіоактивно мічених компонентів, а також 33% у людей на основі суми радіоактивності в сечі та метаболітів у калі. Щоб врахувати виділений з жовчю асцимініб і прями глюкуроніди, які були зворотно перетворені на асцимініб кишковими бактеріями, використовували співвідношення асцимінібу до метаболітів у пізніх зразках калу. При застосуванні цього коригування максимальна абсорбована фракція становила 57% після одноразової пероральної дози 80 мг [¹⁴C] міченого асцимінібу у обмеженої кількості здорових суб'єктів (N=4) [Дослідження САВL001A2102]. Однак вважалось, що значення F_a 57% у цьому дослідженні є заниженим, оскільки концентрація асцимінібу та метаболітів у пізніх зразках калу, що використовували як поправочний коефіцієнт, була близькою до межі виявлення. Істотним фактором, що вплинув на високе значення F_a, були ефекти перенасичення, які спостерігалися в експериментах з розчинення <i>in vitro</i>,</p>

	<p>призначених для відображення умов в шлунку та кишечнику для клінічних таблеток [ARD000059]. Передбачається, що той самий ефект присутній <i>in vivo</i>. Фармакокінетика асцимінібу у людей була добре передбачувана на підставі ФФк, враховуючи ефект перенасичення з таблетками, які використовувалися в клінічних дослідженнях фази I–III; вважається, що поглинена фракція асцимінібу є майже повною (ARD000059). У дослідженнях ФК на собаках і мавпах із застосуванням твердої аморфної дисперсії (SSD) у дозах 3 мг/кг і 60 мг/кг значення F_a дорівнювало або перевищувало 82% і 89% відповідно (на основі рівняння: $F_a = F/F_g / (1 - CL/Q_h)$). Порівняно зі значенням F_a, визначеним у дослідженні АРМВ на мавпах із використанням суспензії солі гідрохлориду (51,5%), цей показник значно збільшився при використанні SSD, ймовірно, через більшу розчинність аморфного асцимінібу. Цей результат вказує на обмежену розчинністю абсорбцію при застосуванні вищих доз у дослідженнях на тваринах з використанням кристалічного асцимінібу.</p> <p>На закінчення, абсорбція асцимінібу навряд чи обмежується проникністю. T_{max} асцимінібу після перорального прийому становив від 0,8 до 5,3 години у всіх видів.</p> <p>Біодоступність становила 21 % у мишей, 9-49 % у самців щурів, 66 % у собак і 37-76 % у мавп. Абсолютна біодоступність у людей не досліджувалася, але результати моделювання ФФк свідчать про біодоступність >85% (ARD000059). У дослідженні АРМВ на щурах абсорбція була подібною до біодоступності, що вказує на незначний ефект першого проходження. У мавп абсорбція була в 1,4 раза вищою за біодоступність, що свідчить про помірний ефект першого проходження.</p> <p>Після внутрішньовенного введення кліренс асцимінібу в крові становив 11,5 мл/(хв·кг) у самців мишей, 14,5-17,3 мл/(хв·кг) у самців щурів, 6,45 мл/(хв·кг) у самців собак та 1,81-7,34 мл/(хв·кг) у самців мавп. Розрахований кліренс в крові був низьким або помірним порівняно з печінковим кровотоком у мишей, щурів, собак та мавп. Кінцевий період напіввиведення з плазми був коротким у мишей (1,1 години) і помірним у щурів (2,7-2,9 години), собак (3,7 години) і мавп (2,4-2,5 години). Об'єм розподілу був низьким або помірним у всіх видів (від 0,50 л/кг у мишей до 2,2 л/кг у щурів).</p>
3) розподіл	<p>Зв'язування з білками плазми було високим у мишей, щурів, собак, мавп і людей. Незв'язана фракція в плазмі (f_u) продемонструвала видові відмінності та коливалася від 0,020 у собак до 0,055 у щурів (0,027 у людей). У діапазоні від 20 до 50 000 нг/мл (миші, щури, собаки, мавпи та люди) не спостерігалось істотної залежності концентрації від f_u. Співвідношення концентрації асцимінібу в крові та плазмі становило від 0,80 у людей до 1,02 у мишей, що вказує на те, що асцимініб рівномірно розподіляється в плазмі та еритроцитах у різних видів.</p> <p>Після внутрішньовенного або перорального введення частково пігментованим щурами речовина, пов'язана з асцимінібом, розподілялася в усі екстраваскулярні регіони, крім мозку, і швидко виводилася з більшості тканин. Найвищий вплив після перорального введення спостерігався в нирках, печінці, корі надниркових залоз і підшлунковій залозі. Радіоактивно мічений матеріал видалявся з більшості тканин з останньою точкою часу з концентрацією вище LLOQ, $T_{last} \leq 48$ годин, за винятком шлунково-кишкового тракту, кори нирок, печінки, шкіри та увеального тракту, де через 168 годин виявлялися все ще низькі, але вимірювані рівні радіоактивності (останній проаналізований момент часу). У самців щурів-альбіносів досліджували лише точку часу 168 годин, щодо якого радіоактивність в тканинах не виявилася, за винятком печінки, де рівні радіоактивності були</p>

	<p>порівняні з частково пігментованими щурами.</p> <p>У щурів при кількісному авторадіографічному дослідженні всього тіла проникнення асцимінібу в мозок було низьким або відсутнім. Розподіл радіоактивності в тканинах репродуктивних органів, тобто яєчниках, матці та яєчках, був помірним.</p>
4) метаболізм	<p>Метаболізм асцимінібу <i>in vivo</i> досліджували на мишах, щурах, кроликах, мавпах і у людей. Пропоновані шляхи біотрансформації показані на Рис. 3-1. Структури асцимінібу та його метаболітів (від М1 до М66) представлені в документі.</p> <p>У щурів, незалежно від шляху введення (внутрішньовенно та перорально), основними метаболічними шляхами були окислення з утворенням М44 та окислення піролідинового кільця з подальшим розкриттям кільця з утворенням М29.5, М32, М37 та М39, з подальшою кон'югацією з неідентифікованим компонентом (з молекулярною масою +123 ДА) до Р20 або подальшим декарбоксілюванням до М43.3. Додаткові шляхи окислення були незначними у щурів. У плазмі самців щурів асцимініб був основним компонентом (91% і 86% пов'язаного з лікарським засобом матеріалу після внутрішньовенного та перорального введення відповідно). Найпомітнішим метаболітом у плазмі був М44 (внутрішньовенно: 2,7% та перорально: 4,1%) пов'язаного з лікарським засобом матеріалу.</p> <p>У мавп асцимініб метаболізувався головним чином шляхом прямої глюкуронідації до М27.5 і М30.5 та окислювальних шляхів з утворенням М31, М34, М44 і М45. Іншим відомим шляхом було окислення піролідинового кільця та подальше розкриття кільця до метаболітів М37 і М39 з подальшим декарбоксілюванням та утворенням М43.3. Основним компонентом у плазмі був асцимініб (91,1% і 88,4% пов'язаного з лікарським засобом матеріалу після внутрішньовенного та перорального введення відповідно), а потім метаболіт М31 (3-4% пов'язаного з лікарським засобом матеріалу незалежно від шляху введення).</p> <p>У людей асцимініб метаболізувався головним чином шляхом прямої глюкуронідації до М30.5 та окислювальних шляхів з утворенням М44 та М45. Іншим відомим шляхом було окислення піролідинового кільця та подальше розкриття кільця до метаболітів М29.5, М37 та М39 з подальшим декарбоксілюванням та утворенням М43.3. Основним компонентом у плазмі був асцимініб (92,7% пов'язаного з лікарським засобом матеріалу), а потім метаболіт М30.5 (4,93% пов'язаного з лікарським засобом матеріалу).</p> <p>Після внутрішньовенного та перорального введення асцимінібу щурам, мавпам і перорального прийому людьми переважаючим компонентом у калі був асцимініб (щури: 70,8%, мавпи: 37,1% і люди: 56,7% пов'язаного з лікарським засобом матеріалу). Переважними метаболітами у калі були М43.3 у щурів і М31, М37 і М39 у мавп. У людей, які отримували 80 мг ¹⁴C-асцимінібу перорально, переважаючими метаболітами в калі були М45, М29.5, М37, М39, М43.3 і М30.5 у сечі [Дослідження САВL001A2102]. Глюкуронідний метаболіт М30.5 не був виявлений у калі; ймовірно, він був зворотно перетворений на асцимініб, як було продемонстровано при інкубації М30.5 з калом людини. Усі інші виявлені метаболіти були незначними у трьох видів.</p> <p><i>In vitro</i> всі спостережувані метаболіти у людей також виявлялися під час інкубації гепатоцитів видів щурів або мавп, призначених для токсикологічних досліджень, за винятком метаболітів М33А та М36. Ці два метаболіти спостерігалися лише <i>in</i></p>

	<p>in vitro при інкубації гепатоцитів людей та собак, але не виявлялись in vivo у плазмі чи екскрементах щурів, мавп чи людей. При інкубації гепатоцитів щурів та собак було виявлено метаболіт M42 (окислення та подальше розкриття піролідинового кільця). Однак цей метаболіт не спостерігався in vivo у щурів, мавп або людей. Щодо видів мишей та кроликів, призначених для токсикологічних досліджень, метаболічний профіль in vitro був подібний до такого у людей.</p> <p>Експозиція всіх метаболітів у плазмі була загалом незначною порівняно з експозицією асцимінібу в усіх досліджених видів. Асцимініб становив 86-91% від загальної AUC у щурів, 88-91% у мавп і 93% у людей. Виходячи з AUC, жоден метаболіт у плазмі крові людини не перевищував 10% від загального матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом. Крім того, порівняння зразків плазми з клінічних (80 мг перорально, що еквівалентно 1,14 мг/кг для маси тіла 70 кг) і доклінічних досліджень АРМВ (у щурів і мавп при пероральних дозах NOAEL 30 мг/кг для обох видів) виявило більш ніж 1,5-кратні коефіцієнти експозиції для всіх метаболітів у плазмі людини, які піддавались кількісному вимірюванню, принаймні для одного виду тварин. Якщо припустити, що експозиція метаболітів в плазмі людини зростає пропорційно дозі, що є консервативним припущенням, оскільки спостерігалась незначна надпропорційність AUC асцимінібу дозі, співвідношення метаболітів є більш ніж 2-кратним для M29.5 і M44 при дозі 200 мг для людей. Щодо глюкуроніду M30.5, співвідношення метаболітів становило 0,62.</p> <p>Експозиція M30.5 у людей була низькою, 4,9% від загального пов'язаного з лікарським засобом матеріалу. M30.5 є О-глюкуронідом, що зв'язується з аліфатичною гідроксигрупою, що характеризує його як нереактивний. Таким чином, може бути продемонстроване покриття метаболітів у контексті МВБ (ICH M3 (R2) 2008).</p> <p>M29.5 і M44 були визначені як потенційні фармакологічно активні метаболіти. Однак, виходячи з вимірних рівнів системної експозиції в плазмі крові людини (0,39 і 1,88% пов'язаного з лікарським засобом матеріалу для M29.5 і M44 відповідно), відповідного внеску в загальну активність, пов'язану з асцимінібом, не очікується</p>
5) виведення	<p>Усі метаболічні шляхи, які спостерігалися у людей, також були присутні в екскрементах щурів або мавп на рівнях, що перевищували рівень в екскрементах людини.</p> <p>Елімінацію та екскрецію вивчали під час досліджень АРМВ на щурах, мавпах і людях з використанням радіоактивно міченого асцимінібу [Дослідження CABL001A2102]. У всіх трьох видів, незалежно від способу введення, переважаючим шляхом екскреції був кал, а виведення з сечею було незначним. Після перорального введення щурам, мавпам і людям 78,5-94,9% асцимінібу було виявлено у калі (78,5% у людей), тоді як екскреція з сечею становила 1,9-10,7% (10,7% у людей). У щурів після перорального введення 76% радіоактивно міченого матеріалу виводилося протягом 24 годин. Навпаки, виведення у мавп та людей було повільнішим, що узгоджується із більш тривалим спостережуваним періодом напіввиведення з плазми порівняно з щурами, потребуючи періоду відбору проб до 168 годин. Відновлення загальної радіоактивності було достатнім у щурів (97,0% через 168 годин), мавп (85,7% через 168 годин) і людей (91,0% через 216 годин).</p> <p>Елімінація відбувалась здебільшого шляхом метаболізму в печінці та подальшого виведення з жовчю в кал. Після перорального введення асцимініб у сечі становив</p>

	<p>0,16-2,5% від дози (2,5% у людей), а у калі - 37,1-70,8% від дози (56,7% у людей). У щурів після канюляції жовчних проток, яким проводилось внутрішньовенне введення, 22,7% дози спостерігалось у вигляді незміненого асцимінібу в калі. Жовчна секреція незміненого асцимінібу становила 13,1% від дози у щурів після канюляції жовчних проток; відповідно, пряма екскреція асцимінібу в жовч сприяє елімінації у щурів. Частка дози, кількісно визначена в калі людей як незмінений асцимініб, становила 56,7%. Проте значення F_a вважається майже повним. Передбачається, що метаболіти глюкуроніду, що виділяються в жовч у людей, значною мірою перетворюються на асцимініб у калі під дією кишкових бактерій. Щодо метаболіту глюкуроніду M30.5, майже повне зворотне перетворення на асцимініб було продемонстровано при інкубації з калом щурів, собак і людей протягом 20 годин. Крім того, вважається, що пряма секреція асцимінібу з жовчю сприяє системному кліренсу.</p>
<p>6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>Ніяких додаткових досліджень даного типу не проводилось</p>
<p>7) інші фармакокінетичні дослідження</p>	<p>Токсикокінетика</p> <p>Оцінку токсикокінетики проводили під час досліджень токсичності на мишах, щурах, собаках, кроликах і мавпах. Експозиція асцимінібу у тварин при рівні відсутності побічних ефектів (NOAEL) 30 мг/кг у щурів і мавп або при найнижчих дозах, за яких спостерігалися токсичні ефекти, загалом була вищою або дорівнювала такій у людей при рекомендованій дозі 80 мг/добу (40 мг 2 рази на добу). Експозиція у мавп була вищою, ніж у людей, після прийому дози 200 мг 2 рази на добу для людини на 15-й день.</p> <p>Експозиція асцимінібу в плазмі була лінійною збільшенню дози у мишей, щурів, кроликів і собак. Не спостерігалось накопичення при повторному введенні, а також різниці між статями щодо експозиції у всіх видів, призначених для токсикологічних досліджень.</p> <p>Були проведені наступні дослідження токсичності у тварин при пероральному введенні асцимінібу, включаючи токсикокінетику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • щури: 2 тижні [Дослідження 1270173], 4 тижні [Дослідження 1270619] і 26 тижнів з проміжною реєстрацією даних на 13 тижні [Дослідження 1470225] • собаки: 1 тиждень [Дослідження 1770677], 2 тижні [Дослідження 1270561], [Дослідження 1370559], 4 тижні [Дослідження 1270620] і одне дослідження зростаючих доз [Дослідження 1270174] • вагітні самки щурів: [Дослідження 1470272] • вагітні самки кроликів: [Дослідження 1470271] • самки миші: [Дослідження 1270766] <p>Наступні дослідження було проведено на мавпах: пероральне введення асцимінібу протягом 2 тижнів [Дослідження 1470175], 13 тижнів [Дослідження 1470095] та 39 тижнів [Дослідження 1470799], експозиція асцимінібу в плазмі збільшувалася пропорційно дозі в діапазоні від 30 до 100 мг/кг, незалежно від статі чи дня дослідження. Експозиція асцимінібу при дозах від 3 до 30 мг/кг збільшувалась надпропорційно дозі.</p>
<p>4. Токсикологія:</p>	

Загальну токсичність асцимінібу оцінювали на щурах, собаках і мавпах. Також були проведені дослідження генетичної токсикології, фототоксичності *in vitro* та *in vivo*, ембріофетотоксичності та репродуктивної токсикології.

Дослідження токсичності проводили при пероральному введенні, оскільки цей спосіб призначений для клінічного застосування асцимінібу. Оскільки прогресуюча токсичність щодо підшлункової залози спостерігалась у собак між 2 та 4 тижнями лікування, що могло обмежити довгострокові дослідження токсичності (з точки зору як тяжкості, так і токсичної дози) і виключало виявлення інших потенційно токсичних впливів на органи людини, хронічну токсичність асцимінібу оцінювали на мавпах. Щури і мавпи історично використовуються для оцінки безпеки. Крім того, і щури, і мавпи продемонстрували всі основні метаболічні шляхи, що спостерігаються у людей, а також достатню експозицію, щоб оцінити профіль токсичності асцимінібу.

1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження переносимості одноразової пероральної дози проводили лише на собаках.</p> <p>Одноразові зростаючі дози 30 і 60 мг/кг переносилися добре, а одноразові зростаючі дози 150 і 600 мг/кг переносилися погано, про що свідчило сильне блювання. Під час дослідження не спостерігалось змін скоригованого інтервалу QT (QTc). Підвищення рівня білірубину (що свідчить про холестаза) спостерігалось при дозах 60, 150 і 600 мг/кг, а підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (що свідчить про гепатоцелюлярне ушкодження) спостерігалось при дозі 600 мг/кг [Дослідження 1270174].</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Дози, представлені в цьому розділі, виражені в перерахунку на вільну основу.</p> <p>Прогресуюча панкреатична токсичність, яка спостерігалась у собак між 2 та 4 тижнями лікування (з точки зору як тяжкості, так і токсичної дози), вважалась такою, що обмежує дозу для більш тривалих досліджень, і експозиції, ймовірно, були б недостатніми для виявлення токсичності для органів людини, крім підшлункової залози. Таким чином, для перевірки хронічної токсичності асцимінібу в якості негризунів використовували приматів.</p> <p>Токсикокінетичні дослідження показали, що тварини піддавалися впливу асцимінібу залежно від дози, за винятком мавп, в яких спостерігалось надпропорційне збільшення експозиції при збільшенні доз. Дослідження дозволили чітко визначити ключові органи-мішені токсичності асцимінібу.</p> <p>Дослідження токсичності повторних доз визначили, що підшлункова залоза, печінка, кровотворна система, надниркова залоза та шлунково-кишковий тракт є потенційними цільовими тканинами. Корелюючі гематологічні та/або біохімічні зміни спостерігалися щодо описаних ефектів у підшлунковій залозі та печінці. Усі зміни або були оборотними, або демонстрували тенденцію до оборотності.</p>
3) гено-токсичність: <i>in vitro</i>	<p>Асцимініб оцінювали на мутагенний потенціал в рамках двох аналізів зворотних мутацій (не GLP і GLP), а також на кластогенний/анеугенний потенціал під час двох мікроядерних тестів <i>in vitro</i> (не GLP і GLP) і мікроядерного аналізу на щурах (GLP). Усі дослідження проводилися відповідно до чинних вимог ICH.</p> <p>Дослідження мутагенності <i>in vitro</i> були явно негативними та не виявили жодних доказів генотоксичного потенціалу асцимінібу аж до однозначно цитотоксичних концентрацій (тести на клітинах ссавців) або максимальної рекомендованої концентрації (5000 мкг/планшет; тест Еймса).</p>
<i>in vivo</i> (включаючи	<p><i>In vivo</i>, на 1-му тижні та після 4 тижнів перорального лікування, асцимініб не виявляв кластогенних або анеугенних властивостей у мікроядерному тесті</p>

додаткову оцінку з токсикокінетики)	периферичної крові щурів CrI:WI(Han) при дозі до 600 мг/кг/д (загальна добова доза). На закінчення, асцимініб не демонстрував мутагенного, кластогенного або анеугенного потенціалу в дослідженнях генотоксичності in vitro та in vivo.
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не проводились. Згідно з документом (ICH S9 2009), ці дослідження не вимагаються щодо протипухлинних препаратів, призначених для пацієнтів із прогресуючим раком.
довгострокові дослідження	Дослідження канцерогенності не проводились. Згідно з документом (ICH S9 2009), ці дослідження не вимагаються щодо протипухлинних препаратів, призначених для пацієнтів із прогресуючим раком.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження канцерогенності не проводились. Згідно з документом (ICH S9 2009), ці дослідження не вимагаються щодо протипухлинних препаратів, призначених для пацієнтів із прогресуючим раком.
додаткові дослідження	Дослідження канцерогенності не проводились. Згідно з документом (ICH S9 2009), ці дослідження не вимагаються щодо протипухлинних препаратів, призначених для пацієнтів із прогресуючим раком.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Вплив асцимінібу на фертильність і ранній розвиток ембріону оцінювали на щурах. Були проведені дослідження репродуктивної токсичності та ембріофетотоксичності для оцінки тератогенного потенціалу асцимінібу у щурів та кроликів. Вплив асцимінібу на гестацію, пологи та лактацію у щурів і розвиток потомства не оцінювали. Оскільки асцимініб продемонстрував тератогенний потенціал у щурів та кроликів, згідно з документом (ICH S9 2009), це дослідження не вимагається.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Під час дослідження фертильності у щурів не було виявлено жодних доказів впливу на репродуктивну функцію (середня кількість днів до спарювання, показники спарювання та фертильності) при будь-якій дозі. Існують дані щодо незначного впливу на рухливість сперматозоїдів у самців та/або кількість сперматозоїдів у окремих тварин, а також летального впливу на ембріон при дозі 200 мг/кг/д. Виходячи з цих результатів, рівень відсутності спостережуваних побічних ефектів (NOAEL) з точки зору батьківської та материнської токсичності становить 200 мг/кг/д, а рівень відсутності спостережуваних ефектів (NOEL) з точки зору репродуктивної функції та раннього розвитку ембріону - 50 мг/кг/д. Дослідження ембріофетального розвитку на щурах і кроликах продемонстрували індуковану асцимінібом ембріотоксичність, фетотоксичність і тератогенність. У щурів асцимініб не переносився самицями-матерями при дозі 600 мг/кг, що призвело до передчасної евтаназії цієї групи. Фетальні зміни, головним чином при дозі 150 мг/кг/д, у сечовивідних шляхах та скелеті (череп, хребет і ребра) свідчили про зміни у швидкості розвитку. При дозі 150 мг/кг/д спостерігалось незначне збільшення частоти вад розвитку (набряк шкіри та серцеві вади), а також деяких вісцеральних варіантів, що вказує на несприятливий вплив на ембріофетальний розвиток. Низька доза 25 мг/кг не викликала вад розвитку плода, але призвела до збільшення маси плоду. При дозі 150 мг/кг/д експозиції AUC були в 15 або 2 рази вищими, ніж досягнуті у пацієнтів при дозах 40 і 200 мг 2 рази на добу відповідно. При дозі 150 мг/кг/д експозиції AUC були в 10 разів вищими, ніж досягнуті у пацієнтів при дозі 80 мг 1 раз на добу. При NOAEL 25

	<p>мг/кг/д експозиції AUC була еквівалентними або нижчими, ніж досягнуті у пацієнтів при дозі 40 або 200 мг 2 рази на добу відповідно. При NOAEL 25 мг/кг/д експозиції AUC були нижчими, ніж досягнуті у пацієнтів при дозі 80 мг 1 раз на добу.</p> <p>У дослідженні з визначення діапазону доз на кроликах рівень дози 500 мг/кг характеризувався непереносимістю. Підвищення частоти резорбції та аномалій серця і великих судин спостерігалося при дозі >200 мг/кг/д. Ці зміни вказували на ембріофетальну смертність і дисморфогенез (тератогенність).</p>
ембріотоксичність	<p>У дослідженні ембріотоксичного розвитку у кроликів, що відповідало вимогам GLP, доза 300 мг/кг/д викликала захворюваність у матерів, що призвело до передчасної евтаназії цієї групи. Підвищена частота резорбцій, що вказувала на ембріофетальну смертність, і низька частота серцевих вад, що вказують на дисморфогенез, спостерігалися при дозі 50 мг/кг/д. Впливу на ріст плода не було. При дозі 15 мг/кг/д жодного впливу на організм матері чи плода не спостерігалося. При дозі 50 мг/кг/д експозиції AUC були в 4 рази вищими або нижчими, ніж досягнуті у пацієнтів при застосуванні дози 40 або 200 мг 2 рази на добу відповідно. При дозі 50 мг/кг/д експозиції AUC були в 3 рази вищими, ніж досягнуті у пацієнтів при застосуванні дози 80 мг 1 раз на добу. При NOAEL дози 15 мг/кг/д експозиції AUC були еквівалентними або нижчими, ніж досягнуті у пацієнтів при дозі 40 або 200 мг 2 рази на добу відповідно. При NOAEL 15 мг/кг/д експозиції AUC були нижчими, ніж досягнуті у пацієнтів при дозі 80 мг 1 раз на добу.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Дослідження пренатального та постнатального розвитку не проводилось і не вважається необхідним для обґрунтування пропонованого показання.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Дослідження токсичності у нестатевозрілих не проводилось і не вважається необхідним для обґрунтування пропонованого показання.</p>
б) місцева переносимість	<p>В рамках оцінки безпеки на робочому місці та в контексті професійної гігієни було проведено оцінку потенціалу сенсibiliзації при контакті за методом вивчення реакції регіонарних лімфатичних вузлів у мишей [Дослідження 514323]. На підставі результатів цього дослідження асцимініб слід класифікувати як сенсibiliзатор шкіри.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Токсичність для підшлункової залози</p> <p>Асцимініб спричиняв токсичність для підшлункової залози під час досліджень токсичності на собаках ([Дослідження 1270561] [Дослідження 1270620]).</p> <p>З метою подальшого вивчення механізму токсичності для підшлункової залози було проведено два дослідження на собаках [Дослідження 1370559] і [Дослідження 1770677] при рівні дози 60 мг/кг.</p> <p>Під час першого дослідження [Дослідження 1370559] асцимініб вводили у дозі 60 мг/кг 3 самцям породи бігль у вигляді одноразової дози 1 раз на добу протягом 2 тижнів. На додаток до гістопатологічної оцінки підшлункової залози наприкінці</p>

дослідження, зразки сироватки/плазми збирали в різні моменти часу для оцінки активності амілази та ліпази та для дослідницького аналізу біомаркерів мікроРНК (міРНК). Наприкінці 2-тижневого періоду лікування дегенеративні зміни з боку екзокринної підшлункової залози спостерігалися у всіх трьох собак зі значними коливаннями ступеню тяжкості між окремими тваринами. В однієї з трьох собак ці зміни були серйозними та включали, починаючи з 10-го дня, підвищення активності амілази та ліпази та асоційовані з плазмою сигнатури мікроРНК екзокринних та ендокринних клітин підшлункової залози [Дослідження 2020079].

Друге дослідження (Дослідження 1770677) було проведене для охарактеризування раннього виникнення токсичності для підшлункової залози у собак при введенні дози 60 мг/кг 5 собакам-самцям протягом 3 або 7 днів.

Гістопатологічно результати з боку підшлункової залози обмежувались собаками, які отримували лікування протягом 7 днів, і включали дегенерацію клітин ацинусу та проток, а також фіброплазію. Набряки і запальна клітинна інфільтрація обмежувались тваринами, в яких спостерігалася найбільша дегенерація клітин ацинусу та проток.

Мінімальне або помітне підвищення активності сироваткової амілази (всі собаки) і ліпази (більшість собак) відбулося вже на 4-й день і зберігалось до кінця дослідження. Імунореактивність панкреатичної сироваткової ліпази собак (сPLI) значною мірою корелювала з активністю ліпази в сироватці крові, з дещо більш чіткими змінами та/або більш ранніми часовими точками виявлення у деяких уражених собак. Ці зміни активності амілази та ліпази, а також сPLI тісно корелювали з гістологічними результатами з боку підшлункової залози та передували або виникали одночасно зі змінами під світловим мікроскопом. Сироваткова трипсиноподібна імунореактивність (ТПІ) була більш обмеженою за корисністю, демонструючи лише більшу частоту значень, що перевищували кількісну межу аналізу, у двох собак із найбільш вираженою дегенерацією клітин ацинусу підшлункової залози. Підвищення рівнів С-реактивного білка (СРБ) у сироватці спостерігалось у більшості собак, які отримували лікування протягом 7 днів у різні моменти часу після введення дози. Жодних змін, пов'язаних з асцимінібом, у сироваткових цитокінах/хемокінах/факторах росту не відзначалось.

Трансмійсна електронна мікроскопія не виявила жодних структурних змін у будь-якій клітинній органелі або структурі, що передуює втраті гранул зимогену або дегенерації клітин ацинусу.

Профілювання експресії генів показало, що лікування асцимінібом посилювало експресію епітеліально-мезенхімального переходу та активувало сигнатури зірчастих клітин підшлункової залози у тварин, які отримували лікування як на 3-й, так і на 7-й день, що може сприяти фіброплазії, яку спостерігали під мікроскопом. Причина збільшення сигнатур генів невідома, але це навряд чи відображає загальну токсичну реакцію, оскільки сигнатури окисного стресу, протеасоми та теплового шоку не модулювалися. Через 7 днів у собаки з найвищим ступенем ураження підшлункової залози спостерігалися найбільш значні транскрипційні зміни у відповідь на асцимініб, які включали пригнічення клітин ацинусу, їх диференціацію та посилення диференціації протокових клітин або протокових клітин-попередників. Ці зміни корелюють з дегенерацією клітин ацинусу, що спостерігається під мікроскопом, і з сильним зниженням сигналу транскрипційного фактора 1a (Ptf1a), асоційованого з підшлунковою залозою, у більшості ацинарних клітин, що спостерігається під час гібридизації *in situ*.

	<p>Висхідна регуляція сигнатури гена макрофагів корелює із запальним клітинним інфільтратом, що спостерігається під мікроскопом, і збільшенням кількості клітин Ki67+ у сполучній тканині.</p> <p>Концентрації асцимінібу в тканинах підшлункової залози на 3-й і 7-й день були в 5 та 3 рази вищими за відповідні значення в плазмі при розтині відповідно.</p> <p>Загалом у всіх дослідженнях механізм токсичності для підшлункової залози у собак не був з'ясований. Хоча системна експозиція асцимінібу у щурів та мавп була вищою, ніж у собак, жодного впливу на підшлункову залозу не спостерігалось. Здається, що немає очевидної різниці між щурами та собаками з точки зору співвідношення Стах у підшлунковій залозі/крові (співвідношення 5,3 на 1-й день у самців, які отримували асцимініб у дозі 30 мг/кг під час дослідження та співвідношення 5,2 на 3-й день у самців, які отримували асцимініб у дозі 60 мг/кг [Дослідження 1770677]). Метаболізм та зв'язування з білками плазми у щурів, собак і мавп достатньо подібні. Виходячи з гомології послідовності білків та структурного моделювання, асцимініб, імовірно, подібним чином зв'язується з ABL1/ABL2 щурів, собак, яванських макак та людей [Дослідження 2020080].</p> <p>На закінчення, активність амілази та ліпази в сироватці крові є важливими біомаркерами, що підвищуються в тісному зв'язку з ранніми гістопатологічними змінами.</p> <p>Фототоксичність</p> <p>У діапазоні довжин хвиль сонячного світла (від 290 до 700 нм) асцимініб продемонстрував відповідне поглинання світла в діапазоні UVB та UVA (пік/максимум при 316 нм, молярний коефіцієнт екстинкції: 28900 л/(моль x см), виміряний у метанолі [Дослідження 1115610]). Однак, оскільки поглинання не спостерігалось понад 400 нм (тобто при видимому світлі), потенційний ризик фототоксичності для сітківки не передбачається.</p> <p>Випробування фототоксичності in vitro шляхом поглинання нейтрального червоного ЗТЗ (Дослідження 1115610) виявило відповідний потенціал фототоксичності асцимінібу, що підтверджується фактором фотоподразнення (ФФП) 42. З метою оцінки ризику фототоксичності in vivo було проведено вивчення реакції регіонарних лімфатичних вузлів при пероральному введенні [Дослідження 1270766] на мишах BALB/c, яких обробляли протягом 3 послідовних днів дозами 60, 200 і 600 мг/кг/д з наступним опроміненням імітацією сонячного світла щодня. Виходячи з клінічних ознак (еритема) і місцевих запальних реакцій, визначених під час розтину (набряк, маса лімфатичних вузлів і кількість клітин) і оцінених порівняно з контрольними тваринами (оброблені, не опромінені), асцимініб продемонстрував дозозалежну фототоксичну дію, починаючи з дози 200 мг/кг/д.</p>
антигенність (утворення антитіл)	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
імунотоксичність	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
дослідження механізмів дії	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
лікарська залежність	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.

токсичність метаболітів	<p>Фактичні та потенційні домішки ABL001 оцінювали за допомогою обчислювальної методології кількісного співвідношення структура-активність (Q)SAR згідно з рекомендаціями Настанов ICH M7 (R1) 2015 щодо контролю мутагенних домішок [Таблиця 2.6.7.17 - Дослідження 2120038].</p> <p>Аналіз in silico проводили за допомогою експертних систем на основі правил (Derek Nexus, Lhasa Ltd.) та статистики (Case Ultra, MCASE Inc. і Sarah Nexus, Lhasa Ltd.). Дві методології прогнозування (Q)SAR доповнюють одна одну та дотримуються загальних принципів валідації, встановлених Організацією економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР). Оскільки зазначене прогнозування домішок проводилось в 2015, 2016, 2019 і 2020 роках, використовувалися різні номери версій програм.</p>
токсичність домішок	<p>Домішки, що викликають структурне занепокоєння щодо мутагенності за методологією (Q)SAR, перевіряли за допомогою аналізу зворотної мутації бактерій (тесту Еймса) або розглядали як мутагенні домішки. Відповідно до Настанов ICH M7 (R1) 2015, результати прогнозування (Q)SAR не показані [Дослідження 2120038], оскільки проведені тести Еймса переважають або підтверджують прогнози.</p> <p>Під час тесту Еймса було виявлено, що домішки NVP-BJB002, NVP-DJH264, NVP-YFH128, MC017418, NVP-FKY867, NVP GNE758, NVP-BQO114, NVP-RUP352, NVP-OTW900, NVP-CTU106, NVP-EES257 не мають мутагенного потенціалу ([Дослідження 1512612], [Дослідження 1512607], [Дослідження 1712533], [Дослідження 1512518], [Дослідження 1712528], [Дослідження 1712527], [Дослідження 1912586], [Дослідження 1912587], [Дослідження 2012506], [Дослідження 1912543], [Дослідження 1312586] відповідно).</p> <p>Домішки NVP-UWG641, NVP-TBD741, NVP-FNB487, NVP-LJH126, NVP-BUW236, NVP-YAD413 були мутагенними у тесті Еймса ([Дослідження 1512606], [Дослідження 1512610], [Дослідження 1512611], [Дослідження 1512605], [Дослідження 1612526], [Дослідження 1512516] і [Дослідження 1912570] (обидва для NVP-YAD413) відповідно).</p> <p>Крім того, було проведене 4-тижневе кваліфікаційне дослідження на щурах [Дослідження 1870206]. Жодних змін у токсикологічному профілі асцимінібу з підвищеним рівнем домішок у серії TOX1/ABL001 виявлено не було.</p>
інше	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Асцимініб є потужним перорально біодоступним інгібітором BCR-ABL1 з новим механізмом дії. Асцимініб, спеціально спрямовуючись на міристоїлову кишеню ABL, пригнічує кіназну активність ABL1 (і, гіпотетично, ABL2) разом із активністю химерного злитого білка BCR-ABL1. Цей механізм дії відрізняється від механізму дії доступних на цей час для лікування ХМЛ АТФ-конкурентних інгібіторів тирозинкінази, які інгібують BCR-ABL1, спрямовуючись на сайт зв'язування АТФ на домені кінази ABL1, і мають різний ступінь селективності до ABL-кіназ.</p> <p>Оскільки його механізм дії не передбачає прямої взаємодії з сайтом зв'язування АТФ на ABL, асцимініб підтримує активність проти точкових мутацій, які обумовлюють резистентність до АТФ-конкурентних препаратів, у тому числі проти T315I.</p> <p>Асцимініб добре засвоювався у всіх досліджуваних видів, характеризуючись помірною біодоступністю та відносно високим рівнем зв'язування з білками,</p>

порівнянням між видами. Асцимініб та/або його метаболіти розподілялися в більшості тканин, причому загальна картина розподілу була подібною між самцями та самками щурів. Розподіл у ЦНС був відсутнім (самці щурів) або незначним (самки щурів); проникнення в репродуктивну систему було помірним. Усі метаболічні шляхи, що спостерігаються у людей, також відзначались у тварин. Відповідно, усі метаболіти, виявлені у людей, також спостерігались в одному або кількох досліджуваних видах тварин. Експозиція метаболітів у плазмі крові людини принаймні в 1,5 рази перевищувала експозицію в плазмі щурів та/або мавп у дозі 40 мг 2 рази на добу для людини.

Після прийому дози 200 мг 2 рази на добу для людини експозиція метаболітів у плазмі крові людей щонайменше вдвічі перевищувала експозицію окислювальних метаболітів M29.5 і M44 у плазмі мавп. Виведення відбувалося майже виключно з калом (людина: 78,5%) з незначною екскрецією нирками в усіх видів (людина: 10,7%), тобто зміни функції печінки та активності ферментів, які беруть участь у метаболізмі асцимінібу, можуть впливати на елімінацію асцимінібу (тобто міжлікарську взаємодію).

За даними фармакологічних досліджень безпеки не очікується, що асцимініб впливатиме на життєво важливі функції ЦНС і дихальних систем.

Значення IC_{50} для асцимінібу під час фіксації потенціалу hERG становило 11,4 мкМ. Це означає > 200- або > 100-, або 30-кратну межу клінічної безпеки порівняно з вільною експозицією у суб'єктів при дозі 40 мг 2 рази на добу або 80 мг 1 раз на добу, або 200 мг 2 рази на добу відповідно. Помірні серцево-судинні ефекти (збільшення частоти серцевих скорочень, зниження систолічного тиску, зниження середнього артеріального тиску та зниження артеріального пульсового тиску) спостерігалися під час досліджень кардіологічної у собак *in vivo*. Подовження інтервалу QTc не спостерігалось у собак до вільної St_{max} асцимінібу в рівноважному стані, що в 100, 60, 18 разів перевищувала значення, досягнуті у пацієнтів при застосуванні дози 40 мг 2 рази на добу, 80 мг 1 раз на добу або 200 мг 2 рази на добу відповідно.

Неклінічний профіль безпеки асцимінібу ретельно оцінювався в різних системах *in vitro* та в дослідженнях токсичності багаторазових доз на щурах, собаках і мавпах до 26, 4 і 39 тижнів відповідно.

Дослідження токсичності повторних доз виявили, що підшлункова залоза, печінка, кровотворна система, надниркові залози та шлунково-кишковий тракт є потенційними тканинами-мішенями. Усі результати продемонстрували часткову або повну оборотність протягом 4-тижневої фази відновлення. Корелюючі гематологічні та/або біохімічні зміни спостерігалися щодо описаних ефектів у підшлунковій залозі (підвищення рівня амілази та ліпази), печінці (печінкові ферменти та/або білірубін) та кровотворній системі (зменшення маси еритроцитів, збільшення кількості ретикулоцитів). Подібні ефекти спостерігалися у пацієнтів. Згідно з наявними даними, значення змін, що спостерігались у надниркових залозах і шлунково-кишковому тракті (дванадцятипалій кишці), для людини не встановлені.

Експозиція асцимінібу у тварин під час досліджень токсичності була загалом нижчою/рівною або вищою, ніж у пацієнтів, які отримували багаторазові дози 40 мг 2 рази на добу або 80 мг 1 раз на добу, або 200 мг 2 рази на добу (на основі AUC). Основні результати токсикологічних досліджень асцимінібу відображають клінічні небажані явища, вказуючи на узгодженість та потенційну

	<p>передбачуваність клінічних побічних ефектів на підставі неклінічних даних.</p> <p>Фототоксичний потенціал асцимінібу було виявлено in vitro. У мишей асцимініб продемонстрував дозозалежну фототоксичну дію, починаючи з дози 200 мг/кг/д. При NOAEL (60 мг/кг/д) експозиція була в 15, 6 або 2 рази вищою, ніж у пацієнтів при дозі 40 мг 2 рази на добу або 80 мг 1 раз на добу, або 200 мг 2 рази на добу відповідно, на підставі Стмах у плазмі.</p> <p>Асцимініб не виявляв мутагенного, кластогенного чи анеугенного потенціалу ні в аналізах in vitro, ні в оцінці мікроядерного тесту in vivo.</p> <p>Під час досліджень ембріофетального розвитку у щурів спостерігались вади розвитку плода (вади розвитку серця) і збільшені вісцеральні та скелетні варіанти. У кроликів спостерігалось підвищення частоти резорбцій, що свідчить про ембріофетальну смертність, і низька частота вад серця, що свідчить про дисморфогенез. Жодних доказів впливу на репродуктивну функцію під час дослідження фертильності на щурах отримано не було, однак спостерігався незначний вплив на рухливість сперматозоїдів у самців та/або кількість сперматозоїдів у окремих тварин, а також летальний вплив на ембріон. Сексуально активним жінкам репродуктивного віку слід порадити використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 3 днів (що еквівалентно 5 періодам напіввиведення) після прийому останньої дози. Оскільки невідомо, чи проникає асцимініб у грудне молоко тварин чи людей, жінкам, які застосовують асцимініб, слід утримуватися від годування груддю під час лікування та протягом 3 днів (еквівалентно 5 періодам напіввиведення) після прийому останньої дози.</p> <p>На закінчення, неклінічні дані демонструють, що асцимініб дійсно спричиняє надмірну токсичність для органів-мішеней при застосуванні за передбачуваним показанням. Більшість спостережень під час досліджень токсичності, були оборотними або демонстрували тенденцію до оборотності і легко піддавались контролю. Асцимініб не був генотоксичним, але демонстрував ембріотоксичні, фетотоксичні та тератогенні властивості. Сексуально активним жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції та утримуватися від годування груддю під час лікування та протягом 3 днів після прийому останньої дози. Представлені тут неклінічні дані разом із позитивною оцінкою користі та ризику [Клінічний огляд] обґрунтовують використання асцимінібу для лікування дорослих пацієнтів із Rh+ ХМЛ у хронічній фазі, які раніше отримували два чи більше інгібіторів тирозинкінази, або пацієнтів із Rh+ ХМЛ у хронічній фазі з мутацією T315I відповідно до запропонованого досьє на продукт.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Джура М.В
(П. І. Б.)

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 № 1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СЕМБЛІКС SCEMBLIX
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ, Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)

5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	CAVL001X2101 Багатоцентрове відкрите дослідження фази I перорального Асцимінібу (ABL001) у пацієнтів із хронічним мієлогенним лейкозом (ХМЛ) або гострим лімфобластним лейкозом, позитивним за філадельфійською хромосомою (Ph+ ГЛЛ).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 2014-04-24 по 2023-03-14
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Корея, Республіка, Нідерланди, Сінгапур, Іспанія, США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 326 фактична: 326
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Поточні показники первинної кінцевої точки Частота токсичностей, що обмежують дозу (ТОД), протягом першого циклу лікування ABL001 [Часовий інтервал: Перший цикл становить 28 днів] Визначення максимальної переносимої дози (МПД) та/або рекомендованої для розширеного дослідження дози (РРД) ABL001 при ХМЛ і Ph+ ГЛЛ. Поточні показники вторинної кінцевої точки <ul style="list-style-type: none"> ○ Гематологічна відповідь [Часовий інтервал: Під час скринінгу та на перший день циклу 2 і 3, та кожні 12 тижнів після цього] ○ Цитогенетична відповідь [Часовий інтервал: Під час скринінгу та при підвищенні співвідношення BCR-ABL пацієнта до >1%] ○ Рівень транскрипції BCR-ABL [Часовий інтервал: Під час скринінгу та на перший день циклу 2 і 3, та кожні 12 тижнів після цього]

- Smax ABL001 при вимірюванні в плазмі [Часовий інтервал: Цикл 1, дні 1,2,8,15,16 і 22. Цикл 2, дні 1 і 2, і наступні цикли на початку кожного циклу аж до 6.]
- Cmin ABL001 при вимірюванні в плазмі [Часовий інтервал: Цикл 1, дні 1,2,8,15,16 і 22. Цикл 2, дні 1 і 2, і наступні цикли на початку кожного циклу аж до 6.]
- AUCinf ABL001 при вимірюванні в плазмі [Часовий інтервал: Цикл 1, дні 1,2,8,15,16 і 22. Цикл 2, дні 1 і 2, і наступні цикли на початку кожного циклу аж до 6.]
- AUClast ABL001 при вимірюванні в плазмі [Часовий інтервал: Цикл 1, дні 1,2,8,15,16 і 22. Цикл 2, дні 1 і 2, і наступні цикли на початку кожного циклу аж до 6.]
- AUCtau ABL001 при вимірюванні в плазмі [Часовий інтервал: Цикл 1, дні 1,2,8,15,16 і 22. Цикл 2, дні 1 і 2, і наступні цикли на початку кожного циклу аж до 6.]
- T1/2 ABL001 при вимірюванні в плазмі [Часовий інтервал: Цикл 1, дні 1,2,8,15,16 і 22. Цикл 2, дні 1 і 2, і наступні цикли на початку кожного циклу аж до 6.]
- Небажані явища [Часовий інтервал: Збір даних починаючи зі скринінгового візиту і до закінчення періоду спостереження після лікування]

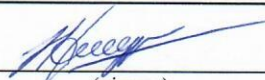
Оригінальна вторинна кінцева точка

- Кількість учасників з небажаними явищами як показник безпеки та переносимості [Часовий інтервал: Вихідний рівень, до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності, 30 днів після припинення лікування ABL001]
- Небажані явища, серйозні небажані явища, зміни лабораторних показників, життєві показники, електрокардіограма. За пацієнтами спостерігатимуть під час лікування ABL001 до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності. За пацієнтами спостерігатимуть протягом ще 30 днів після припинення лікування ABL001 для збору даних про будь-які додаткові небажані явища.
- Попередня активність проти ХМЛ і Ph+ГЛЛ, пов'язана з ABL001 [Часовий інтервал: Під час скринінгу та на перший день циклу 2 і 3, та кожні 12 тижнів після цього]
- Молекулярна відповідь (рівень транскрипції BCR-ABL)
- Попередня активність проти ХМЛ і Ph+ГЛЛ, пов'язана з ABL001 [Часовий інтервал: Під час скринінгу та при підвищенні співвідношення BCR-ABL пацієнта до >1%]
- Гематологічна, цитогенетична відповідь. [Значуща цитогенетична відповідь (ЗЦВ), Повна цитогенетична відповідь (ПЦВ), Часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) тощо)
- ФК профіль перорального ABL001 у плазмі [Часовий інтервал: Цикл 1, дні 1,2,8,15,16 і 22. Цикл 2, дні 1 і 2, і наступні цикли на початку кожного циклу аж до 6.]
- Оцінка ФК профілю: концентрації в плазмі ABL001 та ФК параметрів, включаючи, зокрема, Smax, Cmin, AUCinf, AUClast, AUCtau і T1/2
- ФД відповідь ABL001 [Часовий інтервал: Під час скринінгу, цикл 1, день 1, 2, і 15, цикл 2, день 1 і цикл 3, день 1.]

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Зміни рівнів pSTAT5 і pCRKL до і після лікування в попередниках лейкозу в периферичній крові всіх пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Розподіл: не рандомізований Модель втручання: призначення одній групі Маскування: відсутнє (відкрита етикетка) Основна мета: лікування</p>
12. Основні критерії включення	<p>Критерії включення: Щодо пацієнтів із ХМЛ або: а. Пацієнти з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, які раніше отримували принаймні два різних інгібітори тирозинкінази до зарахування в дослідження та мають рецидив, рефрактерність або непереносимість ІТК, як визначено дослідниками, або б. Пацієнти з ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, у яких спостерігається рецидив захворювання, пов'язаний із наявністю «контрольної мутації» T315I після лікування принаймні одним ІТК, також є кандидатами за умови відсутності іншої ефективної терапії. Щодо пацієнтів із ГЛЛ та ХМЛ-БФ: Пацієнти з ХМЛ-БФ або Ph+ ГЛЛ, які мають цитопатологічно підтверджений діагноз і мають рецидив або резистентність до принаймні одного попереднього ІТК, або непереносимість ІТК. Неefективність ІТК для пацієнтів з Ph+ ГЛЛ та ХМЛ-БФ визначається як втрата молекулярної відповіді (МВ) мін. 4,5 ($BCR-ABL \leq 0,0032\%$). Функціональний статус 0-2 за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG). Готовність та здатність дотримуватись усіх процедур під час дослідження. Наявність письмової інформованої згоди до початку будь-яких процедур скринінгу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб: Асцимініб <ul style="list-style-type: none"> ○ Асцимініб буде прийматися перорально за схемою підвищення дози. ○ Інша назва: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ABL001
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб: нілотиніб Асцимініб і нілотиніб будуть прийматися перорально пацієнтами з ХМЛ. • Лікарський засіб: іматиніб Асцимініб і іматиніб будуть прийматися перорально пацієнтами з ХМЛ. • Лікарський засіб: дазатиніб Асцимініб і дазатиніб будуть прийматися перорально пацієнтами з ХМЛ.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Пацієнти із ХМЛ або: • а. Пацієнти з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, які раніше отримували принаймні два різних інгібітори тирозинкінази до зарахування в дослідження та мають рецидив, рефрактерність або непереносимість ІТК, як визначено дослідниками, або • б. Пацієнти з ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, у яких спостерігається рецидив захворювання, пов'язаний із наявністю «контрольної мутації» T315I після лікування принаймні одним ІТК, також є кандидатами за умови відсутності іншої ефективної терапії. Пацієнтів із ГЛЛ та ХМЛ-БФ:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти з ХМЛ-БФ або Ph+ ГЛЛ, які мають цитопатологічно підтверджений діагноз і мають рецидив або резистентність до принаймні одного попереднього ІТК, або непереносимість ІТК. Неefективність ІТК для пацієнтів з Ph+ ГЛЛ та ХМЛ-БФ визначається як втрата молекулярної відповіді (МВ) мін. 4,5 (BCR-ABL \leq 0,0032%). • Функціональний статус 0-2 за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG). • Готовність та здатність дотримуватись усіх процедур під час дослідження. • Наявність письмової інформованої згоди до початку будь-яких процедур скринінгу.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Системна протипухлинна терапія (включаючи цитотоксичну хіміотерапію, альфа-інтерферон та імунокон'югати токсину) або будь-яка експериментальна терапія протягом 14 днів або 5 періодів напіврозпаду, залежно від того, що коротше, до першої дози дослідного препарату. • Терапія ІТК як монопрепаратом протягом 5 періодів напіврозпаду до першої дози дослідного препарату. • Терапія некон'югованими моноклональними антитілами протягом 28 днів або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що коротше, до першої дози дослідного препарату. • Для пацієнтів, які отримували ABL001 у комбінації з нілотинібом, іматинібом або дазатинібом, непереносимість нілотинібу, іматинібу чи дазатинібу відповідно. • Променева терапія з широким полем опромінення протягом 4 тижнів або променева терапія з обмеженим полем опромінення для паліації протягом 1 тижня після першої дози дослідного препарату. • Опромінення ЦНС при менінгеальному лейкозі, за винятком випадків, коли променева терапія проводилася більше 3 місяців тому. З моменту профілактичного опромінення ЦНС, проведеного як частина основного режиму терапії ALL, має пройти щонайменше чотири тижні. • Велика операція протягом 2 тижнів до першої дози дослідного препарату.
18. Статистичні методи	Статистичні методи даного дослідження не публікуються.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік: 18 років та старше (дорослі, літні дорослі). Стать допущена для дослідження: Усі.
20. Результати ефективності	Результати ефективності даного дослідження не публікуються. Це може бути тому, що дослідження не виконано, кінцевий термін подання результатів не минув або це дослідження не є обов'язковим для подання результатів.
21. Результати безпеки	Результати безпеки даного дослідження не публікуються.
22. Висновок (заключення)	Заключення даного дослідження не публікуються.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Джура М.В.

(П. І. Б.)

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 №2
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СЕМБЛІКС SCEMBLIX
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ, Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма Штейн АГ, Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CABL001A2301 Багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження фази 3 перорального ABL001 порівняно з бозутинібом у пацієнтів із хронічним мієлогенним лейкозом в хронічній фазі (ХМЛ-ХФ), які раніше отримували 2 або більше інгібіторів тирозинкінази.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 2017 та по теперішній час
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Бразилія, Болгарія, Канада, Чехія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Корея, Республіка Ліван, Мексика, Нідерланди, Румунія, Російська Федерація, Саудівська Аравія, Сербія, Іспанія, Швейцарія, Туреччина, Велика Британія, США
9. Кількість досліджуваних	233
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оригінальна первинна кінцева точка Показник Значущої молекулярної відповіді (ЗМВ) [Часовий інтервал: через 24 тижні] Порівняння показника ЗМВ ABL001 з бозутинібом Поточні показники вторинної кінцевої точки • Кількість учасників з показником Значущої молекулярної відповіді (ЗМВ) [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом. • Показник Повної цитогенетичної відповіді [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]

	<p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом. Цитогенетична відповідь включатиме повну, часткову, значущу, незначну, мінімальну та відсутність відповіді.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час до ЗМВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість ЗМВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час до ПЦВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість ПЦВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час до неефективності [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вживаність без прогресування [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна вживаність [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Порівняння додаткових параметрів ефективності асцимінібу з бозутинібом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Найнижчі концентрації в плазмі [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Охарактеризування ФК асцимінібу у популяції з ХМЛ-ХФ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Параметр ФК: C_{max}, [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Охарактеризування ФК асцимінібу у популяції з ХМЛ-ХФ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Параметр ФК: T_{max} [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Охарактеризування ФК асцимінібу у популяції з ХМЛ-ХФ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Параметр ФК: AUC_{0-12h} [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] <p>Охарактеризування ФК асцимінібу у популяції з ХМЛ-ХФ.</p>
--	--

- Параметр ФК: CL/F [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Охарактеризування ФК асцимінібу у популяції з ХМЛ-ХФ.

Поточні показники вторинної кінцевої точки

- Показник Значущої молекулярної відповіді (ЗМВ) [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Показник Повної цитогенетичної відповіді [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом. Цитогенетична відповідь включатиме повну, часткову, значущу, незначну, мінімальну та відсутність відповіді.
- Час до ЗМВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Тривалість ЗМВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Час до ПЦВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Тривалість ПЦВ [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Час до неефективності [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Вживаність без прогресування [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Загальна вживаність [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Порівняння додаткових параметрів ефективності ABL001 з бозутинібом.
- Найнижчі концентрації в плазмі [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом]
Охарактеризування ФК ABL001 у популяції з ХМЛ-ХФ.

	<ul style="list-style-type: none"> • Параметр ФК: C_{max}, [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] Охарактеризування ФК ABL001 у популяції з ХМЛ-ХФ. • Параметр ФК: T_{max} [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] Охарактеризування ФК ABL001 у популяції з ХМЛ-ХФ. • Параметр ФК: AUC_{0-12h} [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] Охарактеризування ФК ABL001 у популяції з ХМЛ-ХФ. • Параметр ФК: CL/F [Часовий інтервал: 96 тижнів після отримання першої дози досліджуваного препарату останнім пацієнтом] Охарактеризування ФК ABL001 у популяції з ХМЛ-ХФ.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Розподіл: рандомізований Модель втручання: паралельне призначення Маскування: відсутнє (відкрита етикетка) Основна мета: лікування</p>
12. Основні критерії включення	<p>Критерії включення: Пацієнти чоловічої або жіночої статі з діагнозом ХМЛ-ХФ віком ≥ 18 років. Пацієнти повинні відповідати всім наведеним нижче лабораторним критеріям під час скринінгового візиту: $< 15\%$ бластів в периферичній крові та кістковому мозку $< 30\%$ бластів плюс промієлоцити в периферичній крові та кістковому мозку $< 20\%$ базофілів у периферичній крові $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 50\,000/\text{мм}^3$) тромбоцитів Допускається тимчасова тромбоцитопенія, пов'язана з попередньою терапією ($< 50\,000/\text{мм}^3$ протягом ≤ 30 днів до скринінгу). Відсутність ознак екстрамедулярного лейкозу, крім гепатоспленомегалії. Співвідношення BCR-ABL1 $> 0,1\%$ за міжнародною шкалою за даними центральної лабораторії під час скринінгового обстеження пацієнтів з непереносимістю останньої терапії ІТК. Попереднє лікування щонайменше 2 попередніми ІТК, що зв'язують сайт АТФ (імаїніб, нілотиніб, дазатиніб, радотиніб або понатиніб). Неєфективність (адаптовано з Настанов ELN Vasarrani за 2013 р.) або непереносимість останньої терапії ІТК на момент скринінгу. Неєфективність визначається для пацієнтів з ХМЛ-ХФ (ХФ на момент початку останньої терапії) наступним чином. Пацієнти повинні відповідати принаймні одному з наступних критеріїв. Через три місяці після початку терапії: Відсутність CHR або $> 95\%$ метафаз Ph+. Через шість місяців після початку терапії: Співвідношення BCR-ABL1 $> 10\%$ за міжнародною шкалою та/або $> 65\%$ Ph+. Через дванадцять місяців після початку терапії: Співвідношення BCR-ABL1 $> 10\%$ за міжнародною шкалою та/або $> 35\%$ метафаз Ph+. У будь-який час після початку терапії - втрата CHR, ПЦВ або ЧЦВ.</p>

	<p>У будь-який час після початку терапії - розвиток нових мутацій BCR-ABL1, які потенційно можуть спричинити резистентність до досліджуваного препарату.</p> <p>У будь-який час після початку терапії - підтверджена втрата ЗМВ у 2-х послідовних тестах, з яких один повинен показати співвідношення BCR-ABL1 $\geq 1\%$ за міжнародною шкалою.</p> <p>У будь-який час після початку терапії - нові клональні хромосомні аномалії в клітинах Ph+: CCA/Ph+.</p> <p>Непереносимість визначається як: Негематологічна непереносимість: Пацієнти з токсичністю 3 або 4 ступеня під час терапії або зі стійкою токсичністю 2 ступеня, які не реагують на оптимальне лікування, включаючи коригування дози (за винятком випадків, коли вважається, що зниження дози не відповідає інтересам пацієнта, якщо відповідь вже є субоптимальною). Гематологічна непереносимість: Пацієнти з токсичністю 3 або 4 ступеня (абсолютна кількість нейтрофілів [АНК] або тромбоцитів) під час терапії, яка повторюється після зниження дози до найнижчої рекомендованої виробником.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Лікарський засіб: Асцимініб</p> <p>Таблетки по 40 мг приймали перорально двічі на добу (2 р/д).</p> <p>Інша назва: ABL001</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Лікарський засіб: Бозутиніб</p> <p>Таблетки по 500 мг приймали перорально один раз на добу (1 р/д).</p>
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вік: 18 років та старше (дорослі, літні дорослі).</p> <p>Стать допущена для дослідження: Усі.</p>
20. Результати ефективності	Результати ефективності буде сформований при завершенні дослідження.
21. Результати безпеки	Результати безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
22. Висновок (заключення)	Заключення буде сформований при завершенні дослідження.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Джура М.В.
(П. І. Б.)

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 №3
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СЕМБЛІКС SCEMBLIX
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ, Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма Штейн АГ, Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	CAVL001A2302 Багатоцентрове відкрите дослідження фази 3b з оптимізації лікування із пероральним застосування асцимінібу у пацієнтів із хронічним мієлогенним лейкозом в хронічній фазі (ХМЛ-ХФ), які раніше отримували 2 або більше інгібітори тирозинкінази.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 2021 та по теперішній час
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австрія, Бразилія, Канада, Франція, Німеччина, Греція, Італія, Корея, Малайзія, Оман, Польща, Російська Федерація, Сінгапур, Іспанія, Великобританія, В'єтнам
9. Кількість досліджуваних	195
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Показники оригінальної первинної кінцевої точки Показник Значущої молекулярної відповіді (ЗМВ) на 48 тижні для всіх пацієнтів без ознак ЗМВ на вихідному рівні. [Часовий інтервал: Тиждень 48] Оцінка показника молекулярної відповіді на 48 тижні у всіх пацієнтів (асцимініб 40 мг 2 р/д і 80 мг 1 р/д) із ХМЛ-ХФ після двох або більше попередніх курсів лікування ІТК і без ознак ЗМВ на вихідному рівні. Вважатиметься, що пацієнт досяг ЗМВ на 48 тижні у разі відповідності критерію ЗМВ (BCR-ABL1 \leq 0,1% за міжнародною шкалою) на 48 тижні під час досліджуваного лікування та невідповідності будь-якому критерію неефективності лікування до 48 тижня. Показники оригінальної вторинної кінцевої точки

- Показник ЗМВ на вихідному рівні на 12, 24, 36, 72, 96 і 144 тижні у пацієнтів без ЗМВ на вихідному рівні. [Часовий інтервал: Тиждень 12, 24, 36, 72, 96 і 144.]
Оцінка показника ЗМВ у пацієнтів без ЗМВ на вихідному рівні. ЗМВ визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0,1\%$.
- Показник ЗМВ на 48 тижні у пацієнтів із ЗМВ на вихідному рівні [Часовий інтервал: Тиждень 48.]
Оцінка показника ЗМВ у пацієнтів із ЗМВ на вихідному рівні. ЗМВ визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0,1\%$.
- Час до ЗМВ. [Часовий інтервал: Від дати зарахування до дати першої задокументованої ЗМВ, оцінюваний до 144 тижнів]
Оцінка часу до ЗМВ. ЗМВ визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0,1\%$.
- Показник BCR-ABL1 $\leq 10\%$ [Часовий інтервал: Тиждень 12, 24, 36 і 48.]
Оцінка показника ранньої відповіді BCR-ABL1 $\leq 10\%$.
- Показник BCR-ABL1 $\leq 1\%$ [Часовий інтервал: Тиждень 12, 24, 36 і 48.]
Оцінка показника ранньої відповіді BCR-ABL1 $\leq 1\%$.
- Показник MB4. [Часовий інтервал: Тиждень 12, 24, 36, 48, 72, 96 і 144.]
Оцінка показника глибинних молекулярних відповідей MB4. MB4 визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0,01\%$.
- Показник MB4.5. [Часовий інтервал: Тиждень 12, 24, 36, 48, 72, 96 і 144.]
Оцінка показника глибинних молекулярних відповідей MB4.5. MB4.5 визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0,0032\%$.
- Показник повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ). [Часовий інтервал: Від 48 тижня до кінця лікування (до 144 тижнів)]
Оцінка показника повна цитогенетична відповідь (ПЦВ). ПЦВ визначається як 0% метафаз Ph+ в кістковому мозку.
- Виникнення додаткових хромосомних аномалій високого рівня ризику (ДХА) [Часовий інтервал: До 144 тижнів]
Виникнення ДХА високого рівня ризику для охарактеризування впливу додаткових цитогенетичних аномалій на ефективність.
- Сукупний показник молекулярної відповіді BCR-ABL1 $\leq 10\%$. [Часовий інтервал: Від дати зарахування до кінця лікування, тобто до 144 тижнів.]
Оцінка сукупних показників молекулярної відповіді (BCR-ABL1 $\leq 10\%$) за всіма часовими точками.
- Сукупний показник молекулярної відповіді BCR-ABL1 $\leq 1\%$. [Часовий інтервал: Від дати зарахування до кінця лікування, тобто до 144 тижнів.]
Оцінка сукупних показників молекулярної відповіді (BCR-ABL1 $\leq 1\%$) за всіма часовими точками.
- Сукупний показник молекулярної відповіді ЗМВ. [Часовий інтервал: Від дати зарахування до кінця лікування, тобто до 144 тижнів.]
Оцінка сукупних показників молекулярної відповіді ЗМВ за всіма часовими точками. ЗМВ визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0,1\%$.

- Сукупний показник молекулярної відповіді МВ4. [Часовий інтервал: Від дати зарахування до кінця лікування, тобто до 144 тижнів.]
Оцінка сукупних показників молекулярної відповіді МВ4 за всіма часовими точками. МВ4 визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0.01\%$.
- Сукупний показник молекулярної відповіді МВ4.5. [Часовий інтервал: Від дати зарахування до кінця лікування, тобто до 144 тижнів.]
Оцінка сукупних показників молекулярної відповіді МВ4.5 за всіма часовими точками. МВ4.5 визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0.0032\%$.
- Тривалість ЗМВ. [Часовий інтервал: Від дати першої задокументованої молекулярної відповіді на рівні ЗМВ до дати першої задокументованої втрати рівня відповіді або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що відбудеться раніше, оцінюваний до 144 тижнів.]
Тривалість ЗМВ визначається як час від дати першої задокументованої ЗМВ до дати втрати ЗМВ, прогресування до фази акселерації (ФА) або бластного кризу (БК), або смерті, пов'язаної з ХМЛ, залежно від того, що відбудеться раніше. ЗМВ визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0,1\%$.
- Тривалість МВ4 без втрати ЗМВ. [Часовий інтервал: Від дати першої задокументованої МВ4 без втрати ЗМВ до дати першої задокументованої втрати рівня відповіді або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що відбудеться раніше, оцінюваний до 144 тижнів.]
Тривалість МВ4 визначається як час від дати першої задокументованої МВ4 без втрати ЗМВ до дати першої задокументованої втрати рівня відповіді або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що відбудеться раніше. МВ4 визначається як співвідношення BCR-ABL $\leq 0.01\%$.
- Вживаність без прогресування (ВБП) [Часовий інтервал: До 144 тижнів.]
ВБП визначається як час від призначення лікування до задокументованого прогресування захворювання до ФА/БК або дати смерті з будь-якої причини, залежно від того, що відбудеться раніше, оцінюваний приблизно до 144 тижнів.
- Загальна вживаність (ЗВ) [Часовий інтервал: До 144 тижнів.]
ЗВ визначається як час від призначення лікування до смерті з будь-якої причини під час дослідження, оцінюваний до 144 тижнів.
- Нефективність лікування (НеЛ) [Часовий інтервал: До 144 тижнів.]
Час від призначення лікування до неефективності лікування, що визначається як BCR-ABL1 $> 10\%$, оцінюваний до 144 тижнів.
- Зміна тягара симптомів і втручання від вихідного рівня з часом згідно з інструментом MDASI-ХМЛ PRO. [Часовий інтервал: Тиждень 4, 12, 24, 48, 72, 96, 120 і до кінця лікування (до 144 тижнів).]
Оцінка наслідків та якості життя, повідомлених пацієнтами за допомогою шкали ЯЖ. Класифікація симптомів М.Д. Андерсона - хронічний мієлоїдний лейкоз (MDASI-ХМЛ) — це опитувальник з 26 пунктів для самостійного заповнення дорослими пацієнтами з ХМЛ. 20 пунктів вимірюють тяжкість симптомів, пов'язаних із захворюванням (тягар симптомів), і оцінюються за шкалою від 0 (відсутність) до 10

	(максимальний ступінь тяжкості). 6 пунктів вимірюють вплив симптомів на повсякденне життя (втручання) і оцінюються за шкалою від 0 (відсутність втручання) до 10 (повне втручання). Щодо тягара симптомів, загальна кількість балів коливається від 0 до 200, а щодо втручання – від 0 до 60, причому вищі бали вказують на значний вплив на тяжкість симптомів, пов'язаних із хронічним мієлоїдним лейкозом, і на вплив цих симптомів на повсякденне життя пацієнта.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: не застосовано. Модель втручання: призначення одній групі. Маскування: відсутнє (відкрита етикетка). Основна мета: лікування.
12. Основні критерії включення	Критерії включення: Пацієнти чоловічої або жіночої статі з діагнозом ХМЛ-ХФ віком ≥ 18 років. Пацієнти повинні відповідати всім наведеним нижче лабораторним критеріям під час скринінгового візиту: < 15% бластів в периферичній крові та кістковому мозку < 30% бластів плюс промієлоцити в периферичній крові та кістковому мозку < 20% базофілів у периферичній крові $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 50\ 000/\text{мм}^3$) тромбоцитів Допускається тимчасова тромбоцитопенія, пов'язана з попередньою терапією (< 50 000/мм ³ протягом ≤ 30 днів до скринінгу). Відсутність ознак екстрамедулярного лейкозу, крім гепатоспленомегалії Попереднє лікування щонайменше 2 попередніми ІТК (імаїніб, нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб, радотиніб або понатиніб). Попередження або неефективність (адаптовано з Настанов ELN Vasagani за 2013 р.), або непереносимість останньої терапії ІТК на момент скринінгу. Попередження визначається як: Через три місяці після початку терапії: BCR-ABL1 > 10% за міжнародною шкалою. Через шість місяців після початку терапії: BCR-ABL1 > 1-10% за міжнародною шкалою. Через дванадцять місяців після початку терапії: BCR-ABL1 > 0,1-1% за міжнародною шкалою. У будь-який час після початку терапії - BCR-ABL1 > 0,1-1% за міжнародною шкалою, втрата ЗМВ (> 0,1% із 5-кратним збільшенням транскриптів BCR-ABL1). Крім того, у разі неефективності лікування згідно з рекомендаціями ELN за 2020 р. пацієнти є кандидатами за таких умов: Через три місяці після початку терапії: BCR-ABL1 > 10% за міжнародною шкалою у разі підтвердження протягом 1-3 місяців. Через шість місяців після початку терапії: BCR-ABL1 > 10% за міжнародною шкалою. Через дванадцять місяців після початку терапії: BCR-ABL1 > 1% за міжнародною шкалою. У будь-який час після початку терапії - BCR-ABL1 > 1% за міжнародною шкалою, поява резистентних мутацій, ДХА високого рівня. Непереносимість визначається як:

	Негематологічна непереносимість: Пацієнти з токсичністю 3 або 4 ступеня під час терапії або зі стійкою токсичністю 2 ступеня, які не реагують на оптимальне лікування, включаючи коригування дози (за винятком випадків, коли вважається, що зниження дози не відповідає інтересам пацієнта, якщо відповідь вже є субоптимальною). Гематологічна непереносимість: Пацієнти з токсичністю 3 або 4 ступеня (абсолютна кількість нейтрофілів [АНК] або тромбоцитів) під час терапії, яка повторюється після зниження дози до найнижчої рекомендованої виробником.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> Лікарський засіб: ABL001 40 мг 2 р/д Одну таблетку по 40 мг прийматимуть перорально двічі на добу (2 р/д) Інша назва: асцимініб Лікарський засіб: ABL001 80 мг 1 р/д Дві таблетки по 40 мг прийматимуть перорально один раз на добу (1 р/д) Інша назва: асцимініб Лікарський засіб: ABL001 200 мг 1 р/д П'ять таблеток по 40 мг прийматимуть перорально один раз на добу (1 р/д) Інша назва: асцимініб
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Під час даного дослідження не застосовувався препарат порівняння.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік: 18 років та старше (дорослі, літні дорослі). Стать допущена для дослідження: Усі.
20. Результати ефективності	Результати ефективності буде сформований при завершенні дослідження.
21. Результати безпеки	Результати безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
22. Висновок (заключення)	Заключення буде сформований при завершенні дослідження.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Джура М.В.
(П. І. Б.)

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 №4
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СЕМБЛІКС SCEMBLIX
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ, Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма Штейн АГ, Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономним досьом)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	SABL001A2001B Відкрите багатоцентрове додаткове дослідження асцимінібу для оцінки довгострокової безпеки у пацієнтів, які завершили спонсороване Novartis дослідження асцимінібу та, за оцінкою дослідника, можуть мати користь від продовження лікування
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 2021 та по теперішній час
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Бразилія, Болгарія, Канада, Чехія, Данія, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Республіка Корея, Ліван, Мексика, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Сінгапур, Іспанія, Тайвань, Туреччина, Велика Британія, США
9. Кількість досліджуваних	347
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Поточні показники первинної кінцевої точки Кількість учасників із небажаними явищами (НЯ) та серйозними небажаними явищами (СНЯ) [Часовий інтервал: 5 років]. Усі НЯ та СНЯ будуть зведені в таблицю та перераховані щодо учасників у Популяції безпеки за схемою лікування від дня першого прийому досліджуваного препарату до 30 днів після останнього прийому досліджуваного препарату. Поточні показники вторинної кінцевої точки Відсоток учасників з клінічною користю за оцінкою дослідника [Часовий інтервал: 5 років]. Оцінки дослідниками клінічної користі будуть отримані через Дослідника, який підтвердить, що пацієнт все ще отримує користь від лікування. Ці дані будуть оцінені та зведені в таблицю щодо учасників Популяції безпеки за схемою лікування під час кожного візиту.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: не рандомізований Модель втручання: паралельне призначення

	<p>Маскування: відсутнє (відкрита етикетка)</p> <p>Основна мета: лікування</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <p>1. Учасник із РН+ ХМЛ або РН+ ГЛЛ, який наразі отримує лікування асцимінібом (монопрепарат або в комбінації з іматинібом, нілотинібом або дазатинібом), монотерапію іматинібом, нілотинібом або бозутинібом в рамках спонсорованого Novartis дослідження та, за оцінкою дослідника, може мати користь від продовження лікування.</p> <p>2. Учасник продемонстрував дотримання протоколу вихідного дослідження та готовність та здатність дотримуватися запланованих візитів, планів лікування та будь-яких інших процедур дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Лікарський засіб: Асцимініб, монопрепарат</p> <p>Приймається перорально двічі на добу (2 р/д) або один раз на добу (1 р/д) натще. Інша назва: ABL001</p> <p>Лікарський засіб: Асцимініб</p> <p>Приймається перорально один раз на добу вранці з нежирною їжею або двічі на добу натще. Інша назва: ABL001</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Лікарський засіб: Іматиніб</p> <p>Приймається перорально один раз на добу вранці з нежирною їжею.</p> <p>Інша назва: STI571</p> <p>Лікарський засіб: Нілотиніб</p> <p>Приймається перорально двічі на добу натще.</p> <p>Інша назва: AMN107</p> <p>Лікарський засіб: Бозутиніб</p> <p>Приймається перорально один раз на добу з їжею.</p> <p>Лікарський засіб: Дазатиніб</p> <p>Приймається перорально один раз на добу натще, за 1 або 2 години до прийому їжі.</p> <p>Інша назва: Спрайсел</p>
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вік: 18 років та старше (дорослі, літні дорослі).</p> <p>Стать допущена для дослідження: Усі.</p>
20. Результати ефективності	Результати ефективності буде сформований при завершенні дослідження.
21. Результати безпеки	Результати безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
22. Висновок (заклучення)	Заклучення буде сформований при завершенні дослідження.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Джура М.В.
(П. І. Б.)

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 №5
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СЕМБЛІКС SCEMBLIX
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ, Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	так ■ ні □ якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	CABL001A2103 Відкрите багатоцентрове дослідження одноразової дози фази I для оцінки фармакокінетики ABL001 у здорових суб'єктів із нормальною функцією печінки та суб'єктів із порушенням функції печінки
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 2016-05-03 по 2017-07-20
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 32 фактична: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетику (ФК) одноразової пероральної дози асцимінібу у суб'єктів із різними ступенями порушення функції печінки (за класифікацією Чайлда-П'ю) порівняно зі здоровими суб'єктами. Вторинні цілі: • Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози асцимінібу у здорових суб'єктів із нормальною функцією печінки та суб'єктів із різними ступенями порушення функції печінки. • Оцінити зв'язування асцимінібу з білками плазми у здорових суб'єктів із нормальною функцією печінки та суб'єктів із різними ступенями порушення функції печінки • Оцінити ФК асцимінібу, що виражається як нез'язаний препарат, у суб'єктів із різними ступенями порушення функції печінки порівняно зі здоровими суб'єктами.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: не застосовується Модель втручання: призначення одній групі Маскування: відсутнє (відкрита етикетка) Основна мета: лікування

12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти з порушенням функції печінки та відповідні здорові суб'єкти є переважною досліджуваною популяцією цього дослідження. • Суб'єкти чоловічої статі та здорові суб'єкти жіночої статі (стерильні або в постменопаузі) віком від 18 до 75 років, та пацієнти з Балом клінічної оцінки за Чайлдом-П'ю, розрахованим згідно з класифікацією Чайлда-П'ю. • Основні критерії включення: здорові суб'єкти з адекватною функцією кінцевих органів і лабораторними значеннями в межах референтного діапазону за даними місцевої лабораторії, якщо це не вважалось клінічно незначущим Дослідником та було схвалено Спонсором.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб: Асцимініб, 40 мг, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Під час даного дослідження не застосовувався препарат порівняння.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Відкрите багатоцентрове дослідження одноразової дози фази I для оцінки фармакокінетики (ФК) AVL001 у здорових суб'єктів із нормальною функцією печінки та суб'єктів із порушенням функції печінки. Загалом 32 суб'єкти (по 8 суб'єктів з оцінюваною ФК на групу) були розподілені відповідно до їх функції печінки на основі класифікації Чайлда-П'ю: нормальна функція печінки (група 1: контрольна), легке (група 2: клас А за Чайлдом-П'ю), помірне (група 3: клас В за Чайлдом-П'ю) та тяжке (група 4: клас С за Чайлдом-П'ю) порушення функції печінки.</p> <p>Одноразову дозу асцимінібу 40 мг приймали в день 1. Загальна тривалість дослідження для кожного суб'єкта становила приблизно 7 тижнів та складалася з 3-тижневого скринінгового/базового періоду (від дня -21 до дня -1), періоду лікування (з дня 1 по день 3), візиту в кінці лікування та 30-денного періоду спостереження за безпекою дози AVL001.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Деякими з основних критеріїв виключення були наявність клінічно значущих порушень на ЕКГ або сімейний анамнез, або наявність синдрому подовження інтервалу QT, захворювання серця в анамнезі, злоякісне новоутворення будь-якої системи органів в анамнезі, застосування потужних або помірних інгібіторів чи індукторів CYP3A4 протягом 14 днів до прийому дози.
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи</p> <p>Формальне порівняння було проведено за допомогою основних фармакокінетичних параметрів (AUC_{inf}, AUC_{last} і C_{max}), використовуючи дані з груп легкого, помірного, тяжкого порушення функції печінки, а також нормальної функції печінки; лінійна модель була підігнана до логарифмічно трансформованих ФК параметрів для оцінки фармакокінетики одноразової пероральної дози асцимінібу в суб'єктів з різними ступенями порушення функції печінки (за класифікацією Чайлда-П'ю) порівняно зі здоровими суб'єктами. Модель включала лікування як фіксований фактор. Було розраховано точкову оцінку та відповідний двосторонній 90% довірчий інтервал (ДІ) для</p>

	різниць між режимами лікування (групи легкого, помірного, важкого порушення функції печінки як досліджувані групи проти групи з нормальною функцією печінки як контрольної). Точкова оцінка та ІСІ були антилогарифмічно трансформовані для отримання точкової оцінки та 90% довірчого інтервалу для середнього геометричного відношення на вихідній шкалі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік: 18 років та старше (дорослі, літні дорослі). Стать допущена для дослідження: Усі.
20. Результати ефективності	- Порівняно з групою з нормальною функцією печінки, у групі з легким порушенням функції печінки спостерігалася тенденція до дещо більшої експозиції (на 22% вища AUC _{inf} , на 21% вища AUC _{last} , на 26% вища C _{max}), хоча це вважалося загалом порівнянним із нормальними суб'єктами; група з помірним порушенням функції печінки мала подібні показники експозиції; група з тяжким порушенням функції печінки мала на 66% вищу AUC _{inf} , на 55% вищу AUC _{last} , на 29% вищу C _{max} . Середні значення T _{max} асцимінібу в групах з нормальною функцією печінки та легким і помірним порушенням функції печінки були однаковими (2 години), а в групі з тяжким порушенням функції печінки становили 1,5 години. - Зв'язування асцимінібу з білками було подібним між групами. - На основі незв'язаної фракції асцимінібу, група з легким порушенням функції печінки мала на 15% вищу AUC _{inf} , на 14% вищу AUC _{last} , на 19% вищу C _{max} ; група з помірним порушенням функції печінки мала подібні показники експозиції; група з тяжким порушенням функції печінки мала на 51% вищу AUC _{inf} , на 44% вищу AUC _{last} і на 20% вищу C _{max} .
21. Результати безпеки	Жодних смертельних випадків, інших значних небажаних явищ (НЯ) або НЯ, що призвели до відміни досліджуваного препарату, не було зареєстровано. Під час дослідження було зареєстровано одне серйозне небажане явище (СНЯ), яке дослідник вважав не пов'язаним з досліджуваним препаратом, оскільки воно відбулось до початку його прийому. Цей суб'єкт з групи з тяжким порушенням функції печінки мав небажане явище у вигляді целюліту 3 ступеня до початку прийому досліджуваного препарату; подія минула до початку прийому досліджуваного препарату.
22. Висновок (заключення)	Висновок: - Лікування асцимінібом у дозі 40 мг добре переносилося здоровими суб'єктами, а також суб'єктами з різними ступенями порушення функції печінки.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення).



(підпис)

Джура М.В.

(П. І. Б.)

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 №6
про клінічне випробування


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СЕМБЛІКС SCEMBLIX
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ, Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма Штейн АГ, Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	CAVL001A2105 Відкрите багатоцентрове дослідження фази I для оцінки фармакокінетики та безпеки одноразової пероральної дози 40 мг ABL001 (асцимінібу) у суб'єктів із порушенням функції нирок порівняно з відповідними контрольними суб'єктами з нормальною функцією нирок
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 2018-11-16 по 2019-04-14
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 14 фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив порушення функції нирок на фармакокінетику (ФК) одноразової пероральної дози асцимінібу порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Вторинні цілі: - Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози асцимінібу у суб'єктів із порушенням функції нирок та суб'єктів із нормальною функцією нирок. - Оцінити ФК асцимінібу, що виражається як незв'язаний препарат, у суб'єктів із порушенням функції нирок та суб'єктів із нормальною функцією нирок. - Оцінити вплив порушення функції нирок на вторинні фармакокінетичні параметри асцимінібу. - Оцінити зв'язування асцимінібу з білками плазми крові у суб'єктів з порушенням функції нирок та суб'єктів з нормальною функцією нирок.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: нерандомізований Модель втручання: паралельне призначення Маскування: відсутнє (відкрита етикетка)

	Основна мета: Фундаментальна наука
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Чоловік або жінки (стерильні / в постменопаузі). - ІМТ від 18 до 36 кг/м², маса тіла більше або дорівнює 50 кг, але не більше 120 кг. - Адекватний доступ до вени для забору крові. - Для здорових добровольців: суб'єкт повинен відповідати принаймні одному суб'єкту з порушенням функції нирок за віком (+1-10 років), масою тіла (+1-20%) і статтю.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат, асцимініб, постачався у вигляді таблеток для перорального застосування по 40 мг. Кожен суб'єкт отримав по одній дозі асцимінібу (таблетка 40 мг) у день 1 із 240 мл негазованої води.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Під час даного дослідження не застосовувався препарат порівняння.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Відкрите 2-етапне дослідження фази I для оцінки фармакокінетики та безпеки одноразової пероральної дози асцимінібу у суб'єктів із порушенням функції нирок порівняно з відповідними контрольними суб'єктами з нормальною функцією нирок.</p> <p>Дослідження було розділене на два етапи та проводилося поетапно. На стадії 1 вплив порушення функції нирок на ФК асцимінібу оцінювали шляхом порівняння ФК у суб'єктів із тяжким порушенням функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв), які ще не потребують діалізу, з суб'єктами з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Проміжний аналіз планувалось провести після завершення Етапу 1. Якщо точкова оцінка геометричних середніх співвідношень або AUC (AUC_{inf} або AUC_{last}), або C_{max} асцимінібу між суб'єктами в когорті тяжкого порушення функції нирок і суб'єктами у когорті з нормальною функцією нирок становитиме 22, дослідження буде розширено до Етапу 2. Оскільки співвідношення, що спостерігалися на Етапі 1 дослідження (за даними проміжного аналізу), були нижчими за порогове значення 2, необхідності розпочинати Етап 2 не було, тому дослідження вважалось завершеним.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Критерії виключення</p> <ul style="list-style-type: none"> - жінки дітородного віку / в період вагітності / годування груддю. - протипоказання або підвищена чутливість до будь-якого препарату або метаболітів класу, аналогічного асцимінібу, або до будь-яких допоміжних речовин досліджуваного препарату. - порушення серцевої діяльності або реполяризації серця. - психічні захворювання в анамнезі протягом останніх 2 років. - гострий або хронічний панкреатит в анамнезі. - перебування на діалізі. - курці (споживання тютюнових виробів протягом попередніх 3 місяців) і небажання утримуватися від споживання тютюну під час дослідження - будь-який хірургічний або медичний стан, що змінює всмоктування, розподіл, метаболізм або виведення препарату. - наявність імунодефіцитних захворювань в анамнезі, у тому числі позитивний результат тесту на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) під час скринінгу.

	<p>- хронічна інфекція вірусу гепатиту В (HBV) або вірусу гепатиту С (HCV) під час скринінгу.</p> <p>- донорство або втрата 400 мл чи більше крові або плазми протягом 8 тижнів до введення дози, або іншої кількості, яка вважається такою, що загрожує здоров'ю суб'єкта у разі анемії в анамнезі.</p> <p>- застосування протягом 28 днів до прийому дози: препаратів, що подовжують інтервал QT; інгібіторів та індукторів CYP3A4; інгібіторів та індукторів BCRP, UGT та Pgp.</p> <p>Можуть застосовуватися інші критерії включення/виключення, визначені протоколом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи</p> <p>Експозицію асцимінібу в когорті з тяжким порушенням функції нирок порівнювали з експозицією в когорті з нормальною функцією нирок. Формальне порівняння було проведено за допомогою основних фармакокінетичних параметрів (AUC_{inf}, AUC_{last} і CL/F). Кожен із цих ФК параметрів моделювали на логарифмічній шкалі за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA), що включала досліджувану когорту як фіксований ефект. Були розраховані точкові оцінки та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) для середньої різниці між відповідною контрольною когортою та когортою з тяжким порушенням функції нирок. Ці значення піддавали антилогарифмічній трансформації для отримання точкової оцінки та 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх на вихідній шкалі. Концентрації та ФК параметри асцимінібу узагальнювали за досліджуваними когортами. Кожен із цих фармакокінетичних параметрів [(C_{max})_u, (CLIF)_u, (AUC_{last})_u та (AUC_{inf})_u] моделювали на логарифмічній шкалі за допомогою моделі ANOVA, що включала досліджувану когорту як фіксований ефект. Були розраховані точкові оцінки та відповідні 90% ДІ для середньої різниці між відповідною контрольною когортою та когортою з тяжким порушенням функції нирок. Ці значення піддавали антилогарифмічній трансформації для отримання точкової оцінки та 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх на вихідній шкалі.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Кого зараховували до випробування?</p> <p>У випробуванні взяли участь 14 учасників – 9 чоловіків і 5 жінок. У жодного з суб'єктів не було ХМЛ (хронічного мієлоїдного лейкозу). Суб'єктів розділили на 2 групи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 учасників із тяжким порушенням функції нирок, які: <ul style="list-style-type: none"> - мали стабільну хворобу нирок - не потребували діалізу (фільтрування кров за допомогою пристрою або рідини у разі відмови нирок) - загалом добрий стан здоров'я. • 6 учасників з нормальною функцією нирок <p>Дві групи були подібними за віком, масою тіла та кількістю чоловіків і жінок.</p> <p>Вік учасників коливався від 46 до 71 року. Середній вік - 58 років.</p> <p>Учасників зараховували у дослідницьких центрах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Болгарія – 8 учасників • Німеччина – 6 учасників.
20. Результати ефективності	Якими були основні результати випробування?

	<p>Це підсумок загальних результатів для всіх учасників. Він не показує результати кожного окремого учасника. Результати окремих учасників можуть відрізнятися від результатів загальної групи.</p> <p>Чи впливало порушення функції нирок на рівні ABL001 у крові учасників протягом 72 годин?</p> <p>Учасники здали багато зразків крові протягом 72 годин після прийому ABL001. Дослідники порівнювали рівні ABL001 у крові учасників із тяжким порушенням функції нирок та суб'єктів із нормальною функцією нирок.</p> <p>У середньому учасники з тяжким порушенням функції нирок мали вищі загальні рівні ABL001 у крові протягом 72 годин, ніж суб'єкти з нормальною функцією нирок, але менше ніж у 2 рази вищі.</p>
21. Результати безпеки	<p>Підсумок щодо безпеки</p> <p>Одноразова пероральна доза 40 мг асцимінібу була безпечною та добре переносилася суб'єктами з тяжким порушенням функції нирок та суб'єктами з нормальною функцією нирок.</p> <ul style="list-style-type: none"> - У 7 суб'єктів (50,0%) (1 суб'єкт у когорті з нормальною функцією нирок і 6 суб'єктів у когорті з тяжким порушенням функції нирок) відзначалось принаймні одне небажане явище (НЯ) під час дослідження. - Повідомлялося про підвищення рівня амілази та нейтропенію у 3 суб'єктів (37,5%) у когорті пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок. В 1 суб'єкта нейтропенія була 3 ступеня. - 5 суб'єктів (35,7%) (1 суб'єкт у когорті з нормальною функцією нирок і 4 суб'єкти в когорті з тяжким порушенням функції нирок) під час дослідження мали НЯ, пов'язані з лікуванням. - У 1 суб'єкта в когорті з тяжким порушенням функції нирок відзначалось зниження кількості нейтрофілів 3 ступеня (пов'язано з прийомом досліджуваного препарату) на день 2, що минуло на день 36 без вжиття будь-яких заходів. - Жодних смертельних випадків, серйозних небажаних явищ (СНЯ) та інших значущих НЯ не було зареєстровано під час дослідження. - Жодних клінічно значущих змін клінічних хімічних параметрів, показників життєдіяльності чи ЕКГ не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	<p>Висновок:</p> <p>Порівняно з когортою з нормальною функцією нирок, когорта з тяжким порушенням функції нирок мала на 56% вищу AUC_{inf}, на 49% вищу AUC_{last} і порівнянну C_{max}. Асцимініб добре переносився у цьому дослідженні.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Джура М.В.

(П. І. Б.)