Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	KOSELUGO® (INN: Selumetinib)
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom (primary and secondary packing, and batch release)
4. Studies conducted:	yes X no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) of limited use (orphan product). Other medicinal product. New active substance.
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1) Study Code D1532C00057
6. Phase of clinical trial	Phase II
7. Period of clinical trial	from 12 Aug 2015 till 31 Mar 2021
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 50 actual: 50

	At the time of the original CSR analysis (DCO 29 June 2018), 34 (68.0%) patients were still receiving selumetinib treatment; 12 patients discontinued selumetinib treatment and 8 patients discontinued the study between the original CSR DCO and this addendum DCO (reasons for discontinuation of selumetinib treatment were: disease progression (4 patients), Investigator discretion (3 patients), patient not willing to continue treatment (2 patients), complicating disease/intercurrent illness (2 patients), and "other" (one patient). Over the course of the study, 2 patients in total have received re-treatment; both started re-treatment in the period between the original CSR DCO and this addendum DCO, and remain on re-treatment at the addendum DCO. At this addendum DCO (31 March 2021), and after a minimum of 4 years and 7 months, 24 patients were still receiving study treatment; 14 patients were ongoing in the study, off treatment.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	**Primary Objective:** • Efficacy: To evaluate the confirmed partial and complete response rate of selumetinib using volumetric MRI analysis in children and young adults with NF1 and inoperable PN with PN-related morbidity at the time of enrolment. **Secondary Objectives:** • Efficacy: To evaluate the confirmed partial and complete response rate of selumetinib in the overall population of all patients treated (patients with and without PN-related morbidity at the time of enrolment)[a], and those with "typical PN" versus "nodular PN" versus "solitary nodular PN"[b, c] • Safety: To determine the long-term tolerability and safety of selumetinib • Efficacy: To determine the duration of response to selumetinib[d] • Safety: To evaluate the effect of selumetinib on bone mineral density in patients at the NCI with impaired bone mineral density at the time of enrolment • PRO's: To characterise the effect of selumetinib on pain, quality of life, and physical functioning • Functional Outcome/PRO's: To determine baseline functional impairments secondary to PN, and the effect of selumetinib on functional outcomes depending on PN location

	• Efficacy: To determine the effect of selumetinib on disfigurement • Efficacy: To determine the effect of selumetinib on the PN growth rate based on volumetric analysis of MRI studies obtained prior to enrolment (if available and amenable to volumetric analysis)[e] • Efficacy: To determine TTP and PFS in progressive PN (≥20% increase in PN volume within 12-15 months prior to enrolment)[f], and compare PFS to the placebo arm of the R115777 randomised trial (01-C-0222) • PK: To determine Day 1 and steady state PK of selumetinib • Pharmacodynamic: To evaluate bone marrow derived precursor cells and cytokines pre-treatment and on treatment with selumetinib, and to assess if changes in cell and cytokine profiles correlate with imaging response to selumetinib[b] • Efficacy: In patients who enrol on this trial with presence of an optic pathway tumour or other glioma not requiring treatment with chemotherapy or radiation: To evaluate the effect of selumetinib on changes in the size of the optic pathway tumour or other glioma[e] • Pharmacodynamic: To evaluate the effect of selumetinib on ERK phosphorylation in PBMC[g] [a] Part of this objective requires data from SPRINT Phase II Stratum 2, which is not included in the original CSR. For this objective, only data for patients with morbidity at enrolment are presented. [b] Not included in the original CSR. [c] An additional analysis of ORR by PN status (progressive or non-progressive at enrolment) is presented. [d] Duration of response was determined in those patients with a confirmed response. [e] This objective was of exploratory nature for research purposes and data were not collected in the clinical database; therefore, no data are available for the CSR. [f] Additional analyses of TTP and PFS for all patients from SPRINT Phase II Stratum 1 who had non-progressive PN at enrolment are presented. [g] At the time of the original CSR DCO, samples were collected for 3 patients, however, none were found to be viable for flow cytometry analysis. Therefore, no data were available.
11. Clinical trial design	SPRINT Phase II Stratum 1 is a CTEP-sponsored Phase II, open-label, single-arm, multi-centre study of selumetinib in children with NF1 and inoperable PN, with PN-related morbidity at enrolment, and was conducted by the NCI POB.

12. Main inclusion criteria	For inclusion in SPRINT Phase II Stratum 1, patients had to fulfil all of the following criteria: 1. Age: ≥2 and ≤18 years at the time of enrolment to SPRINT Phase II. Body surface area ≥0.55 m^2 and ability to swallow whole capsules (assessed at screening using an empty capsule shell). The age criteria were chosen because early childhood and puberty are considered to be the greatest risk for disease progression, and selumetinib may provide the most benefit to this young group of patients. 2. Diagnosis: patients with NF1 and inoperable PN, defined as PN that could not be surgically completely removed without risk for substantial morbidity due to encasement of, or close proximity to, vital structures, invasiveness or high vascularity of the PN. The PN had to cause significant morbidity, such as (but not limited to) head and neck PN that could have compromised the airway or great vessels, paraspinal PN that could have caused myelopathy, brachial or lumbar plexus PN that could have caused nerve compression and loss of function, PN that could have resulted in major deformity (eg, orbital PN) or were significantly disfiguring, PN of the extremity that could have caused limb hypertrophy or loss of function, and painful PN. 3. Measurable disease: patients must have had at least 1 measurable PN, defined as a PN of at least 3 cm measured in 1 dimension. Patients who had undergone surgery for resection of a PN were eligible, provided the PN had been incompletely resected and was measurable. Measurability and suitability for volumetric MRI analysis of the target PN had to be confirmed with the NCI POB prior to enrolment. The target PN was defined as the clinically most relevant PN, which had to be amenable to volumetric MRI analysis . 4. Prior therapy: patients with NF1 were only eligible if complete PN resection was not considered to be feasible without substantial risk or morbidity. o Since there is no standard effective chemotherapy for patients with NF1 and PN, patients could have been treated on this study without having received prior medical therapy directed at their PN. o Since selumetinib is not expected to cause substantial myelosuppression, there was no limit to the number of prior myelosuppressive

	regimens for PN, or other tumour manifestations associated with NF1, such as optic glioma. ○ Patients who had received previous investigational agents or biologic therapy, such as tipifarnib, pirfenidone, Peg-Intron, sorafenib, imatinib or other targeted therapies were eligible for enrolment. At least 4 weeks must have elapsed since receiving medical therapy directed at the PN. Patients who received prior medical therapy for their PN must have recovered from the acute toxic effects of all prior therapy to ≤Grade 1 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4 before entering this study. ○ Growth factors that support platelet or white cell number or function must not have been administered within the 7 days prior to enrolment. ○ At least 6 weeks must have elapsed prior to enrolment since the patient received any prior radiation therapy. ○ At least 4 weeks must have elapsed since any surgeries, with evidence of good wound healing. 5. Haematologic function: patients must have had an absolute neutrophil count ≥1500/μL, haemoglobin ≥9 g/dL and platelets ≥100,000/μL. 6. Hepatic function: patients must have had bilirubin within 1.5x the upper limit of normal (ULN) for age, with the exception of those with Gilbert syndrome, and aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) within ≤3x ULN. 7. Renal function: patients must have had a creatinine clearance or radioisotope glomerular filtration rate ≥60 mL/min/1.73 m^2 or a normal serum creatinine based on age. 8. Cardiac function: normal ejection fraction (echocardiogram [ECHO] or cardiac MRI) ≥53% (or the institutional normal; if a range was given then the upper value of the range was used); corrected QT interval (QTc) or QT interval corrected using Fridericia's correction formula (QTcF) ≤450 msec. 9. Adequate blood pressure (BP): defined as a BP ≤the 95th percentile for age, height and gender (see CSP Appendix IB). Adequate BP could be achieved using medication for treatment of hypertension.

	Any of the following was regarded as a criterion for exclusion from SPRINT Phase II: 1. Pregnant or breast-feeding females were excluded due to potential risks of foetal and teratogenic adverse events (AEs) of an investigational agent. 2. Ongoing radiation therapy, chemotherapy, hormonal therapy directed at the tumour, immunotherapy or biologic therapy. 3. Inability to undergo MRI and/or contraindication for MRI examinations following the MRI protocol (see CSP Appendix IIA). Prosthesis or orthopaedic or dental braces that would have interfered with volumetric analysis of target PN on MRI. 4. Prior treatment with selumetinib or another specific MEK1/2 inhibitor (unless the patient met criteria for re-treatment). 5. Evidence of an optic glioma, malignant glioma, MPNST, or other cancer requiring treatment with chemotherapy or radiation therapy. 6. Supplementation with vitamin E greater than 100% of the daily recommended dose. Any multivitamin containing vitamin E must have been stopped prior to initiation of therapy. 7. Patients not achieving adequate blood pressure in spite of antihypertensive therapy for control of blood pressure. 8. Cardiac function: - Known inherited coronary disease - Symptomatic heart failure (New York Heart Association Class II to IV prior or current cardiomyopathy, or severe valvular heart disease) - Prior or current cardiomyopathy - Severe valvular heart disease - History of atrial fibrillation 9. Ophthalmologic conditions: - Current or past history of central serous retinopathy - Current or past history of retinal vein occlusion - Known intraocular pressure (IOP) >21 mmHg (or upper limit of normal [ULN] adjusted by age) or uncontrolled glaucoma (irrespective of IOP). Patients with known glaucoma and increased IOP who did not have meaningful vision (light perception only or no light perception) and were not experiencing pain related to the glaucoma, may have been eligible after discussion with the Study Chair (ie, the PI).

	- Patients with any other significant abnormality on ophthalmic examination were to be discussed with the Study Chair for potential eligibility. - Ophthalmological findings secondary to long-standing optic pathway glioma (such as visual loss, optic nerve pallor or strabismus) or long-standing orbito-temporal PN (such as visual loss, strabismus) were not considered a significant abnormality for the purposes of the study. 10. Any unresolved chronic toxicity with CTCAE Grade ≥2 from previous anti-NF1 therapy, except for alopecia.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Selumetinib, 25 mg/m^2 orally twice daily
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not Applicable.
15. Concomitant therapy	**Concomitant medications** No other cancer chemotherapy, radiation, immunotherapy, biologic therapy, haematopoietic growth factors, or investigational agents were permitted while the patient was receiving selumetinib. Use of supplemental vitamin E, including any multivitamin containing vitamin E, was also restricted (see CSP Section 3.7 for additional detail). High doses of vitamin E have been reported to cause bleeding and interfere with blood coagulation processes. **Other concomitant medications/measures** Details of other concomitant medications are provided below (see CSP Section 3.7 and CSP Section 4 for additional detail): 1 Selumetinib was to be administered with caution in patients who were also receiving concomitant coumarin anticoagulant medications, eg, warfarin. These patients were to have their INR monitored or anticoagulant assessments conducted more frequently and the dose of the anticoagulant adjusted accordingly. 2 The use of corticosteroids, for control of symptoms related to the underlying NF1 or for other reasons, was allowed. 3 Throughout the study, patients were instructed to avoid changes to, or the addition of concomitant medications. Unless considered clinically indicated,

	patients were to avoid taking other additional non-study medications that may interfere with selumetinib. In particular, patients were to avoid medications that are known to either induce or inhibit the activity of hepatic microsomal isoenzymes CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4, as this may interfere with the metabolism of selumetinib. 4 Appropriate antibiotics, blood product support, anti-emetics and general supportive care was to be used as indicated.
16. Criteria for evaluation efficacy	**Primary and Secondary** Objective response rate (PR defined as PN decrease ≥20% compared to baseline) using centrally read volumetric MRI analysis. **Secondary** • Duration of response using centrally read volumetric MRI analysis. • Pain: NRS-11, Pain Interference Index, Pain Medication Survey • Motor PN: strength, range of motion, PROMIS (mobility and upper extremity), grooved pegboard test, leg length evaluation • Airway PN: Functional evaluations (sleep studies, PFTs) • Bowel/bladder PN: patient-reported outcomes (dysfunctional voiding questionnaire) • Orbit PN: Functional evaluations (vision, exophthalmometry) PN causing other morbidity: PN specific functional evaluations determined in discussion with study team • Health-related Quality of Life: PedsQL, QoL background form • Physical functioning: 6-minute walk test (only in patients with lower extremity PN, cord compression or airway PN) • Photography (+/- video) evaluation. • Volumetric analysis of MRI studies obtained prior to enrolment (if available and amenable to volumetric analysis). • TTP and PFS in progressive PN (≥ 20% increase in PN volume within 12-15 months prior to enrolment) using centrally read volumetric MRI analysis. • PFS in progressive PN (≥ 20% increase in PN volume within 12 15 months prior to enrolment) using centrally read volumetric MRI analysis

	according to the REiNS criteria compared to PFS in the placebo arm of the R115777 randomised trial (01-C-0222). • Brain MRI study performed closest prior to the time of enrolment and brain MRI studies during treatment with selumetinib on the study.
17. Criteria for evaluation safety	**Secondary** • AEs graded by CTCAE version 4.0 • Clinical chemistry, haematology and urinalysis • Vital signs, physical examination and body weight • ECG/ECHO or cardiac MRI • Ophthalmologic assessment • Symptom checklist • Patient diary • Long term follow-up evaluation • Dual-Energy X-ray Absorptiometry scans

18. Statistical methods	SPRINT Phase II Stratum 1 The primary outcome variable of ORR was defined as the percentage of patients with complete response (CR) or confirmed partial response (PR; defined as PN decrease ≥20% compared with baseline; confirmed when observed again within 3 to 6 months), per REiNS criteria, and was based on patients who received at least 1 dose of selumetinib (ie, the Full Analysis Set [FAS]). FAS patients with no imaging assesements were counted as non responders. ORR was presented with corresponding 2-sided exact 95% CI based on the Clopper-Pearson method. The best objective response (BOR), defined as the best response recorded from the start of treatment until progression or the last evaluable volumetric MRI assessment in the absence of progression, was also summarised by category (confirmed PR, unconfirmed PR, stable disease, progressive disease or not evaluable). Additional summaries of the overall response at data cut-off (DCO) by category (CR, unconfirmed PR, confirmed PR, stable disease, progressive disease or not evaluable) and of the ORR by PN status at enrolment (progressive, non-progressive or unknown) are presented. A sensitivity analysis of volumetric MRI assessments (target PN only) according to the REiNS criteria by independent central review (ICR) analysis was performed as generally when efficacy endpoints examine tumour responses in a single arm oncology registration study, it is typical to perform an ICR, which is usually implemented using very well established criteria such as Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1 or Response Assessment in Neuro-Oncology. Cross-tabulation summaries of PN response by the NCI POB central analysis versus the ICR analysis were produced to assess the concordance between the NCI POB central analysis target PN responses in relation to the ICR analysis responses. All secondary PN response endpoints (DoR, PFS, TTP and time to response [TTR]) were based on the NCI POB central analyses of volumetric MRIs of target PN. DoR was derived based on scheduled pre-cycle volumetric MRI assessments. DoR was defined as the time from the pre-cycle volumetric MRI assessment of

	the first documented response (subsequently confirmed) until the pre-cycle volumetric MRI assessment of documented progression on treatment or death in the absence of disease progression (ie, pre-cycle volumetric MRI assessment of PFS event or censoring – pre-cycle volumetric MRI assessment of first response where each cycle was 28 days). The Kaplan-Meier method was used to: • Calculate median DoR and 95% CI, and summarise the number and percentage of patients remaining in response for at least 4, 8, 12, 16, 20 and 24 cycles. • Calculate the median time to onset of response from initiation of study treatment and 95% CI, and summarise the number and percentage of responding patients with an onset by/within at least 4, 8, 12, 16, 20 and 24 cycles. Only patients who had a CR or confirmed PR were included in this analysis. Swimmer plots showing the profile of each patient, classified by PN status at enrolment (progressive, non-progressive, or unknown), were produced. Additional graphical symbols to depict the start of confirmed PR, disease progression, and ongoing confirmed PR or stable disease at DCO were added. Two sensitivity analyses of DoR were performed, using ICR (also REiNS criteria) and using actual dates of the NCI POB-based volumetric MRI assessments or death (if any), to assess the impact of dose interruptions on the DoR. PFS was defined as the time from study treatment initiation until the pre-cycle of objective disease progression on treatment or death (by any cause in the absence of progression). TTR was defined as the time from study treatment initiation until the pre-cycle volumetric MRI assessment of the first documentation of CR or a subsequently confirmed PR. The pre-cycle volumetric MRI assessment of the first documented response was to coincide with that used for the DoR endpoint. The TTR time was derived based on scheduled pre-cycle volumetric MRIs. Only patients who had achieved a CR or a confirmed PR were evaluated for TTR. Kaplan-Meier plots of PFS and TTR were produced. The median PFS (calculated from the Kaplan-Meier plot with 95% CIs), and the percentage PFS at Cycle 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30 and 36 were summarised. Median TTR

	(calculated from the Kaplan-Meier plot with 95% CIs), and the percentage of patients not in response by Cycles 5, 9, 13, 17 and 21 were summarised. All patient-reported outcomes (PROs) analyses were performed on the FAS, unless otherwise reported. The patient-report and parent/guardian-report questionnaires were analysed and presented separately. All age groups within each domain for patient-reported or parent/guardian reported were combined. Summary measures of cumulative patient disposition and compliance at each scheduled assessment were derived for all PROs, among those patients who were expected to have PRO assessments. The primary analysis of secondary endpoints related to PROs, was based on the descriptive statistics and mixed model repeated measures (MMRM) models that summarise the changes over time. In addition, supportive analyses using clinically meaningful thresholds (CMTs) were conducted to help with interpretation of clinical benefit. Thresholds for meaningful change were estimated using both distribution (one-half standard deviation) and anchor-based (with the global impression of change [GIC] as the anchor) approaches. Whenever available, thresholds from published literature were also used. In order to characterise the relationship between the effect of selumetinib on key PRO and functional outcomes and target PN volume reduction, the correlation and association between changes in PROs and functional outcomes and percent target PN volume change from baseline to pre-Cycle 13 was also explored. In addition, the association between longitudinal changes in key PROs and functional outcomes and % change from baseline in target PN volume was evaluated using a mixed model analysis. <u>Comparison with the placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222 (external control for TTP and PFS)</u> Study 01-C-0222 (NCT00021541) was sponsored by CTEP and coordinated by the NCI POB. This was a Phase II, multi-centre, double-blinded, randomised, placebo-controlled, cross-over (Phases A and B) study of tipifarnib (R115777) in children and young adults (≥3 and ≤25 years) with a clinical diagnosis of NF1 and unresectable, progressive PN with the potential to cause significant symptoms/complications. Results for the efficacy endpoints of PFS and TTP from the placebo arm during Phase A of Study 01-C-0222 provide an external

	control for PFS and TTP data from SPRINT Phase II Stratum 1. PN progression was defined as a ≥20% increase in PN volume compared with baseline. Kaplan-Meier curves for TTP and PFS were produced separately for the placebo arm during Phase A of Study 01-C-0222, SPRINT Phase I Stratum 1 and patients from SPRINT Phase II Stratum 1 with progressive PN at enrolment. The median TTP and PFS (calculated from the corresponding Kaplan Meier plot, with 95% CIs) were also summarised. <u>Comparison with the Natural History study (external control for growth rate and PFS)</u> The ongoing Natural History study is sponsored and conducted by NCI POB, and includes patients with a clinical diagnosis of NF1, or with a confirmed NF1 mutation, from ongoing NF1 clinical studies. The aim of the study is to longitudinally characterise and analyse NF1-related tumour and non-tumour manifestations, and to develop a better understanding of the biology of NF1-related manifestations. Patients had serial evaluations of their PN with volumetric MRI analysis as part of their participation in the Natural History study at least yearly until the age 18 and thereafter at least every 3 years. Natural History data are presented using 3 analysis sets: • For the patients in the full NH analysis set (all ages), the first volumetric MRI analysis was used as the baseline PN assessment. The final volumetric MRI assessment was considered to be the last volumetric MRI assessment or last volumetric MRI assessment prior to the first use of a MEK inhibitor including selumetinib. • The primary analysis set used as an external control for contextualisation of SPRINT data is the agematched cohort. The first volumetric MRI analysis where patients were aged 3 to 18 years was used as the baseline PN assessment for the Natural History study. The final volumetric MRI assessment was considered to be the last volumetric MRI assessment or last volumetric MRI assessment prior to the first use of a MEK inhibitor including selumetinib. • For the patients enrolled into the Natural History study who then enrolled into SPRINT Phase II Stratum 1, where there was volumetric MRI data of the same PN that was followed up during both studies (NH subset). The first volumetric MRI

	analysis was used as the baseline PN assessment. The final volumetric MRI assessment was considered to be the last volumetric MRI assessment or last volumetric MRI assessment prior to the first use of a MEK inhibitor including selumetinib. Analyses are presented based on the following time periods for all 3 analysis sets: • All available follow-up (ie, maximum of 17.7 years): From the first volumetric MRI assessment date up to the last available volumetric MRI assessment or last assessment date prior to the first use of a MEK inhibitor, including selumetinib. • Aligned to maximum follow-up duration of SPRINT Phase II Stratum 1 (ie, 2.8 years). Summary descriptive statistics on the patient characteristics were presented on both the Natural History cohort (all 3 analysis sets) and SPRINT Phase II Stratum 1 data. PN growth rates for the patients in the Natural History study and SPRINT Phase II Stratum 1 were evaluated using 2 different methods; crude estimation and mixed models. The adjusted mean is presented for each study and is the predicted percentage growth from baseline after 1 year for a patient of median age and target PN volume at baseline (based on the medians in SPRINT Phase II Stratum 1). Spaghetti plots showing individual patient target PN volume and percentage change in target volume over time were produced. In addition, Kaplan-Meier curves for PFS were presented for the Natural History study (full and age-matched analysis sets) and SPRINT Phase II Stratum 1, and median PFS (calculated from the corresponding KM plot, with 95% CIs) was summarised. This analysis was also repeated for the time period aligned to maximum follow-up in SPRINT Phase II Stratum 1 (ie, 2.8 years). The Safety Analysis Set (all patients who received at least 1 dose of selumetinib) was used for all safety tables, figures and listings, unless otherwise reported. Safety and tolerability were assessed in terms of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), deaths, laboratory data, vital signs, ECG, LVEF, physical examination, and performance status (Lansky and Karnofsky), ophthalmology and dual-energy X-ray absorptiometry examination.

	Post-marketing Requirement Analysis (CSR Addendum only) Height/Weight/BMI: The long-term growth and development data that were captured for patients in SPRINT Phase I included height, weight, and BMI. These parameters, together with their changes from baseline, were summarised by gender and visit including non-missing patients (n), mean, standard deviation, median, minimum and maximum. Derived variables included growth velocity, height Z-score, weight Z-score, and BMI Z-score, which were based on the Centers for Disease Control and Prevention Percentile Data files with LMS Values. Age at Menarche: Since the last patient in Phase II Stratum 1 was enrolled in 2016, the majority of the patients have achieved puberty. Twenty of the total 50 patients enrolled in SPRINT Phase II Stratum 1 were female and whilst it is feasible to retrospectively collect age at menarche for these patients (as requested by the Health Authorities), this was limited to a review of medical notes and/or patient's recall. Assessment of age at thelarche or adrenarche cannot be performed after the patients have achieved puberty and so retrospective collection of this data was not feasible. Age at menarche is listed. Tanner Stage: Tanner stage was summarised by visit, including the number and proportion of patients in each stage, and was collected during long term follow-up when the patient was off-treatment. Long-term Assessments:

	Analysis of specific adverse risks of selumetinib in paediatric patients (collectively termed special AEs) occurring whilst patients were on treatment, which related to the toxicities highlighted by the Health Authorities (ocular toxicity, cardiac toxicity, muscle toxicity, serious gastrointestinal toxicity, serious dermatologic toxicity) are provided in this addendum. It is important to note that specific preferred terms (PTs) were determined from Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries that were representative of these serious adverse risks based on the nature and severity of medical conditions, not necessarily based on the standard seriousness criteria assessment.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Overall, the majority of patients were White and male and the median age was 10.2 years (range 3.5 to 17.4 years)
20. Efficacy results	**At the time of the original CSR:** Primary variable: objective response rate An ORR of 66.0% (33/50 patients) was reported. Of the 50 patients treated, 33 (66.0%) patients had a BOR of confirmed PR (target PN volume decrease ≥20% from baseline, confirmed by a consecutive scan within 3 to 6 months after first response), 4 (8.0%) patients had an unconfirmed PR and 11 (22.0%) patients had stable disease; no patients had a BOR of disease progression. Two patients did not contribute to efficacy analyses since they did not have any scheduled post-baseline volumetric MRI scans. Results show that PN status at enrolment is independent from response rate and therefore not predictive of response. Based on the ICR analysis, an ORR of 44.0% was reported. Of the 50 patients treated, 22 (44.0%) patients had a BOR of confirmed PR, 5 (10.0%) patients had an unconfirmed PR, 21 (42.0%) patients had stable disease; no patient had a BOR of progressive disease. Concordance between assessment of target PN best response by NCI POB central analysis and ICR analysis, using REiNS criteria, was conducted. In summary, differences in categorisations of BOR between the NCI POB central analysis and the ICR analysis were primarily in assignments of confirmed PR versus stable disease (based on the chosen threshold of 20% shrinkage to determine response). Waterfall plots of the NCI POB central and ICR analyses demonstrate agreement in that all but 2 patients had a reduction in target PN volume from baseline, with the difference being the magnitude of change. Of note, there were 6 patients assessed by ICR who had target PN shrinkage between -19.2% and -19.9% as their BOR, which were approaching the PR threshold. Target PN volume Over time, most patients contributing to the target PN volume assessment had a reduction at most timepoints. Growth rate analyses Over a 2.8-year period, the median PN volume change per year in the Natural History age-matched cohort was

	+21.3% (range: -4.1% to +147.9%), whereas in SPRINT Phase II Stratum 1 it was -10.2% (range: -27.3% to +19.0%). The adjusted mean annual PN growth rate was +21.3% (95% CI: 15.9 to 26.8) in the Natural History study, versus shrinkage of -16.9% (95% CI: -20.2 to -13.5) per year in SPRINT Phase II Stratum 1. **Secondary efficacy variables** At DCO (29 June 2018), 32/33 patients with a response had been followed for at least 12 months from onset of response. The remaining patient was a late responder, with onset of response at pre-Cycle 21 (25 January 2018); this patient was still on-treatment and in response at the visit preceding DCO (pre-Cycle 25) and, therefore, had been followed for 155 days (5.10 months). <u>Duration of response</u> Median DoR from onset of response was not reached; at the time of DCO the median follow-up time was 24 cycles. Of the 33 responders, the probability of remaining in response after 12 cycles, estimated using the Kaplan-Meier method, was 100%. Only 2 patients who initially responded had progressed by the DCO (after a DoR of 16 and 18 cycles); despite target PN volumes remaining lower than at baseline for both patients, they met the criteria for disease progression according to REiNS criteria (ie, ≥20% volume increase from best response). Of the 33 patients who responded, 14 patients had achieved response by pre-Cycle 5, 24 patients had achieved response by pre-Cycle 9 and 32 patients had achieved a response by pre-Cycle 13. One patient had achieved a late response by pre-Cycle 21. Of the 33 patients with confirmed PR during the study, 28 patients had continued response at DCO, 3 patients had stable disease and 2 patients had disease progression. Of the remaining 17 patients, at DCO, 2 patients had an unconfirmed PR, 12 patients had stable disease and 1 patient had disease progression. All patients who had disease progression had a progressive target PN at enrolment. As disease progression (defined as PN growth ≥20% from baseline or best response if a PR had been achieved) was observed in only 3 (6%) patients, of which, 1 patient did not have a response; the median DoR could not be reached. Forty-five (90%) patients had a pre-

	Cycle 13 re-staging visit and had, therefore, received at least 12 months of treatment. Thirty-four patients remained on-treatment at DCO. The furthest re-staging visit that patients had reached prior to DCO was pre-Cycle 37, which was completed by 5 patients. For the primary analysis, DoR was estimated in cycles (ie, pre-cycle volumetric MRI assessment of PFS event or censoring – pre-cycle volumetric MRI assessment of first confirmed response), with each cycle defined as 28 days in duration. However, this estimation does not account for any delays between cycles or interruptions due to dose modifying toxicities, investigations or other reasons (eg, surgery). A sensitivity analysis using the actual dates of the volumetric MRI assessments was performed. Of the 33 responders, the probability of remaining in response after 16 months, estimated using the Kaplan-Meier method, was 100%. This was consistent with the primary analysis of DoR. An ICR analysis of DoR was conducted using the same REiNS criteria used by the NCI POB central analysis. Based on the ICR assessment using REiNS criteria, of 22 patients with confirmed PR, 7 patients subsequently had disease progression. Median DoR was reached at the last event, 32 cycles after the onset of response, and therefore data are still immature. This was consistent with the primary analysis of DoR, which shows very durable responses. <u>Progression-free survival</u> There were no deaths during SPRINT Phase II Stratum 1. Three patients had progressed at DCO; therefore, the median PFS was not reached. At DCO, the median follow-up for progression on-treatment was 24 cycles. <u>*External control: Comparison with the placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222*</u> Based on the last evaluable volumetric MRI assessment in the placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222, 23/29 (79.3%) patients had progressed. In SPRINT Phase II Stratum 1, the subgroup of patients with progressive PN at enrolment had the probability of remaining without progression at 2 years was 94.7% (95% CI 80.6, 98.7), which was much higher than the 20.6% (95% CI 7.7,37.8) in the placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222.

	This analysis was repeated using all 50 patients from SPRINT Phase II Stratum 1 and showed similar results. *External control: Comparison with the Natural History study* 76.1% of patients in the Natural History study had disease progression (volume increase of ≥20%) in their target PN compared with 6.0% of patients in SPRINT Phase II Stratum 1, over a 2.8-year period. Time to response In the 33 responders, the majority of patients (24 [72.7%] patients) had a response by 8 cycles from first dose, with almost half (14 [42.2%] patients) having a response detected by 4 cycles from first dose. **Secondary clinical outcomes variables** A range of clinical outcome assessments (COAs [PROs and functional outcomes]) were used to assess the clinical benefit of selumetinib treatment. *Completion rates for PROs* Overall, compliance was high for all PROs, based on the number of patients/parents expected to complete each PRO. *Pain evaluations: NRS-11* Of the 4 items in the numerical rating scale ([NRS-11]), this section focuses on physician-selected target tumour (target PN) pain, which is considered the most clinically relevant item as it assessed the pain intensity caused by the target PN-related morbidity. It is important to note that 8 patients performed their baseline evaluations using an earlier version of the NRS-11, which did not yet include the physician-selected target tumour pain item. Target tumour data for these 8 patients are only summarised if the location of the self-selected and physician-selected target tumour was the same. Reduction in pain intensity for self-selected and target tumour pain, overall tumour pain, and other pain was seen as early as pre-Cycle 3 and maintained through pre-Cycle 25. There was a decrease from baseline in pain scores at each measurement cycle based on MMRM analysis. At pre-Cycle 13, the adjusted mean change from baseline

	was -2.07 (95% CI: -2.84, -1.31) and was deemed to be clinically meaningful using the established CMT of 2 points based on literature. This clinically meaningful change was maintained through pre-Cycle 25. In total, 24 patients completed NRS-11 assessments, for physician-selected target tumour pain, at baseline and at the pre-Cycle 13 visit. Overall, the median scores for target tumour pain intensity at baseline (n=26) and pre-Cycle 13 (n=24) were 2.5 (range: 0 to 10) and 0 (range: 0 to 7). Of the 24 patients, with physician-selected target tumour scores, who completed both baseline and pre-Cycle 13 assessments, 12 (50.0%) patients showed improvement of ≥2 points (CMT). Of the 12 (50.0%) patients who showed no change, 10 patients had a pain score of 0 or 1 at baseline and therefore had no possibility to improve by 2 points or more. No patients showed deterioration at pre-Cycle 13. **Pain palliation:** Fourteen patients with a baseline NRS-11 score of ≥2 had a reduction in pain intensity (score of ≥2 points on the NRS-11 scale) without increased analgesic use during selumetinib treatment. Pain palliation occurred early, within 2 to 4 months of treatment (ie, either by the first [pre-Cycle 3] or second [pre-Cycle 5] visit). The median time to pain palliation was reached by pre-Cycle 3 (1.9 months using the Kaplan-Meier technique). Only 1 patient was still being followed and did not have palliation by 2 points after 7.5 months (this patient had a pain palliation by 1 point only). In total, 10/26 patients had a score of 0 (n=7) or 1 (n=3) at baseline and were censored at baseline. One patient had a baseline score of 2 but had no scheduled post-baseline visit. This shows that, with selumetinib treatment, improvement in pain starts early and for many patients before the first re-staging volumetric MRI assessment which was performed at pre-Cycle 5. *Pain evaluations: PII* Patients and parents reported a decrease in pain interference at pre-Cycle 13 based on MMRM analysis. Improvement from baseline in self-reported and parent-reported pain interference index (PII) scores was observed at each measurement cycle. Overall, 29 patients completed self-reported PII assessments (using a scale from 0 to 6) at baseline and the pre-Cycle 13 visit. There was a reduction in the median score for target tumour pain interference from

	baseline (n=33) to pre-Cycle 13 (n=29), from 0.67 (range: 0 to 5.5) to 0 (0 to 3.2), respectively. Of the 29 patients who completed both baseline and pre-Cycle 13 assessments, 10 (34.5%) patients showed improvement of ≥0.75 (CMT). Of the 18 (62.1%) patients who showed no change, 15 patients had a baseline score <0.75 and therefore could not improve by 0.75 or more. One (3.4%) patient showed deterioration at pre-Cycle 13. Overall, 42 patients had parent-reported PII assessments completed at both baseline and pre-Cycle 13 assessments. There was a reduction in the median score for target tumour pain interference from baseline (n=47) to pre-Cycle 13 (n=43), from 1.50 (range: 0 to 4.8) to 0.17 (range: 0 to 6.0), respectively. Of the 42 parents who completed both baseline and pre-Cycle 13 assessments, 14 (33.3%) patients showed improvement of ≥1.78 (CMT). Of the 25 (59.5%) patients who showed no change, 22 patients had a baseline score <1.78 and therefore could not improve by 1.78 or more. Three (7.1%) patients showed deterioration at pre-Cycle 13. <u>Motor function: Motor PN</u> **Strength Manual Muscle Test:** In the MMRM analysis including the subgroup of patients with their target PN located in a unilateral upper body quadrant, there was improvement in strength at pre-Cycles 9 and 13. In the MMRM analysis including the subgroup of patients who had their target PN located in a unilateral lower body quadrant there as improvement in strength at pre-Cycle 13. **Range of Motion:** There was a trend towards improvement in range of motion over time for patients with unilateral lower PN. **Patient-Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS):** There was a trend towards improvement in mobility, as rated by parents, at each time point. There was a trend towards improvement in upper extremity physical function at pre-Cycle 25. Raw scores for mobility and upper extremity were converted to T–scores, which are based on reference data from the US general population (where mean=50, SD=10), which indicated improvement from baseline to pre-Cycle 13. **Grooved pegboard test scores, grip and key pinch strength and leg length discrepancy:** For patients whose

	target PN affected the unilateral upper body quadrant, the grooved pegboard test z-scores showed some improvement (decreased scores, indicating faster completion times) over time in both the affected and non-affected limbs. For patients whose target PN affected both upper body quadrants, the grooved pegboard z-scores worsened in both limbs at pre-Cycle 13, although there was high variability, and returned to scores similar to baseline at pre-Cycle 25. Grip strength showed a positive trend for both hands (affected and non-affected) for mean change from baseline through pre-Cycle 13. Key pinch remained relatively stable over each timepoint for both hands. The mean change from baseline for leg length discrepancy trended toward a decrease over time through pre-Cycle 13. <u>Airway function: Airway PN</u> There was a trend for improvement in FEV1 from baseline to pre-Cycle 13. Resistance trended towards worsening but improved by pre-Cycle 13, however, the REiNs sub-group subsequently suggested that impulse oscillometry of R10 would be more informative than R5 and R20, which were used in this study. There was no change in AHI over time, however, none of the patients were severe enough at baseline to make this comparison clinically significant. Five patients had airway support at baseline which meant that PFT and sleep studies were not performed. One of these patients was decannulated and no longer required a tracheostomy. <u>Bowel and bladder functioning: Dysfunctional voiding questionnaire</u> A trend for improvement in bowel/bladder function was seen by pre-Cycle 13, as reported by parents for their child, which was encouraging but difficult to parse the treatment effect. All of these patients also had at least 1 other morbidity. <u>Vision function: Orbit PN</u> Assessment of vision/orbital dysfunction was also limited by the small number of patients who had the potential to improve. Even though the patients were children, 5 of the 10 with this morbidity had lost vision in the affected eye secondary to PN, prior to enrolment. Of the 5 patients who were sighted in the affected eye, visual acuity was measured over the course of treatment and a slight deterioration was documented by pre-Cycle 13. It is difficult to interpret, although no deterioration

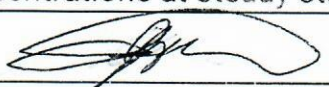
	was seen in the unaffected eye. Exophthalmometry measurement was performed, however, standard normal ranges were applied, which assume normal orbit anatomy. The results were not considered to be informative due to the degree of variability recorded. Disfigurement Disfigurement was the most common PN-related morbidity seen in this study, with 44 patients affected of which only 3 patients had this as their sole morbidity. Disfigurement was evaluated at an individual rather than population level. Given the age of the patients, it is difficult to evaluate the impact physically and on the patients' well being and, therefore, the GIC along with photographs were used. *Global impression of change* There was improvement in patient- and parent-reported tumour pain, overall pain, and tumour-related morbidity at each time point through pre-Cycle 25. *Health-related Quality of life* There was a considerable range of scores at baseline, which reflected the diversity of severity of NF1 as a genetic disease, beyond only that caused by the PN. It was therefore impactful to observe the increases from baseline in both patient- and parent-reported Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) total scores that indicated improved HRQoL. *Other (6-Minute Walk Test and general PN symptoms)* **6-Minute Walk Test (6-MWT):** Patients with lower extremity PN, cord compression, or airway PN did not demonstrate an overall mean change from baseline in the 6-MWT at pre-Cycle 13. Patients with lower extremity PN or cord compression, but no airway PN, showed a trend towards improvement in the 6-MWT at pre-Cycles 5, 9 and 13. Patients with airway PN, but no lower extremity PN or cord compression, did not demonstrate improvement in 6-MWT at pre-Cycle13. **General PN symptoms:** For most items (34/36 items), the majority of patients reported "not at all" at baseline. For "fatigue/feeling tired" and "sleep problems", less than 50% of patients reported "not at all" at baseline; there was an increase in patients that reported "not at all" by pre-Cycle 13 for both items. For the following items, there was a slight decrease in the percentage of

	patients that reported "not at all" at pre-Cycle 13 in comparison to baseline: decreased hearing, mouth sores, chest pain, swelling in hands/feet, nausea, diarrhea, constipation, stool incontinence and dizziness. **Summary of pharmacokinetic results** Selumetinib was rapidly absorbed with a median tmax of 1.5 hours after a single or multiple 25 mg/m^2 dose. Moderate to high inter-subject variability in exposure following both single and multiple dosing was observed ranging from 41.0% to 61.8% for the geometric coefficient variation for maximum plasma concentration (Cmax) and area under the concentration-time curve from 0 to 6 hours (AUC(0-6)). Steady state trough concentrations from the 25 mg/m^2 BID dose of selumetinib were highly variable ranging from 20.8 to 964 ng/mL with a geometric mean value of 89.68 ng/mL. Steady state exposure showed minimal accumulation with geometric mean increases of 1.1-fold and 1.2-fold in Cmax and AUC(0-6), respectively, compared to the single dose. Conversion to the N-desmethyl selumetinib metabolite was low at <10% of the parent following a single dose and at steady state. Overall, the PK profile in SPRINT Phase II Stratum 1 appeared to be similar to that observed in SPRINT Phase I (reported separately). **Summary of pharmacodynamic results** No data are available. **Summary of pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships** Not applicable. **Efficacy conclusions at the time of the addendum CSR:** At the addendum DCO, selumetinib continued to be efficacious in this patient population both in terms of PN volume and PN-related symptoms: • Responses were durable and sustained; median DoR and median PFS were not reached. • There was evidence over the course of the study of clinically meaningful improvements in PROs

	(both patient- and parent-reported) and continued improvement in functional evaluations.
21. Safety results	**Summary of safety results from original CSR** Safety data from this study has demonstrated selumetinib monotherapy at a dose of 25 mg/m^2 BID has a generally predictable and manageable safety profile and is well tolerated in paediatric patients with NF1 and inoperable PN. At least half of all patients have been on study for just under 2 years (721.5 days). The maximum duration of exposure was approximately 2.8 years (1022 days). The AEs were usually mild or moderate in severity and were successfully managed by either dose modification or with additional intervention (symptomatic/supportive treatment) enabling the patients to be on study treatment for long periods of time. Forty-nine (98.0%) patients experienced at least 1 AE that was considered to be causally related to selumetinib, as assessed by the investigator. The majority of patients had AEs that were non-serious. The most commonly reported (≥70% of patients) AEs were vomiting (41 [82.0%] patients), blood creatine phosphokinase increased (38 [76.0%] patients) and diarrhoea (35 [70.0%] patients). All of these AEs are well characterised adverse drug reactions for selumetinib. Based on the data, selumetinib does not appear to have any adverse effect on height in patients enrolled in SPRINT Phase II Stratum 1. Most of the AEs reported with selumetinib monotherapy during the course of the study generally did not affect the ability of patients to remain on treatment. Nineteen (38.0%) patients had AEs of Grade 3 or higher considered to be causally related to selumetinib. However, no discernible patterns were observed, with the events being dispersed across multiple preferred terms. Twelve (24.0%) patients had 29 SAEs reported; of these, 6 (12.0%) patients had 14 treatment related SAEs. Most SAEs (28/29) were managed with intervention (symptomatic/supportive treatment) and/or dose modification (1 SAE required a dose interruption followed by a dose reduction and 12 SAEs required a dose interruption only). The majority of patients recovered without selumetinib discontinuation. Notably there were no reports of retinal events or events suggesting physeal dysplasia in spite of considerable duration of exposure to selumetinib in this study.

	The percentage of patients with AEs leading to discontinuation was low with only 6 AEs leading to discontinuation of selumetinib; all but 1 event resolved after selumetinib was stopped. The frequently observed AEs (>40%) that characterise the selumetinib safety profile (acneiform rashes, gastrointestinal events [diarrhoea, nausea and vomiting], paronychia, pyrexia, aspartate aminotransferase increased and fatigue/asthenia) did not generally lead to discontinuation of selumetinib. There were no AEs with an outcome of death on study treatment or during the 30-day follow-up period. Based on the half-life of selumetinib, an onset of AE after 30 days after the last dose is unlikely to be due to selumetinib. Only 2 AEs, of hypertension and pain in extremity, were identified. Both of these events occurred in the same patient who had other confounding factors. Although these data are very limited, they do provide some degree of assurance of the long-term safety of selumetinib in this long-term setting. More data are needed to draw any meaningful conclusion. CTCAE Grade 1/2 changes from baseline were observed in laboratory parameters (eg, haemoglobin, lymphocytes) and biochemical parameters (eg, creatinine), but no pattern in time to onset or clinical course of events was identified. These changes in laboratory parameters were not considered to be of clinical consequence. Taken together, the AE profile in this population with NF1 and inoperable PN was consistent with the known AE profile in adult cancer patients treated with selumetinib as well as the MEK inhibitor class in general. No new important safety signals that affected the benefit risk profile of paediatric patients in this indication were identified from this study. Selumetinib monotherapy appears to be well tolerated with a manageable safety profile in these paediatric patients. **Addendum CSR:** The key exposure, safety and tolerability findings from SPRINT Phase II Stratum 1 at the time of this addendum DCO were: • The median total treatment duration was approximately 4.3 years (range: 0.1 to 5.6 years) and actual treatment duration was approximately

	4.1 years (range: 0.1 to 5.5 years). The difference between the total and actual treatment durations indicates that generally selumetinib dose interruptions remained short. • The safety profile was similar to that which was observed at the original CSR DCO, and no new safety signals were identified. • In an assessment of height, weight, and BMI data, no impact of long-term selumetinib treatment on growth and development was observed. • Selumetinib monotherapy continues to be well tolerated and has a manageable safety profile in paediatric patients as a long-term treatment.
22. Conclusion (summary)	SPRINT Phase II Stratum 1 clearly demonstrated a positive benefit-risk profile for selumetinib treatment, at a dose of 25 mg/m^2 BID, in patients with NF1 and inoperable PN. This is evidenced by the following: The primary endpoint was achieved. The ORR was 66% (NCI POB central analysis), which contrasts starkly with the anticipated continued PN growth as seen in the Natural History study. Importantly, the response was durable and at the time of DCO the median DOR had not been reached. Of the 33 responders, the probability of remaining in response after 12 cycles, estimated using the Kaplan-Meier method, was 100%. This was the first study that sought to evaluate the effect of a treatment on the key morbidities that are caused by PN. It showed that selumetinib improved these symptoms in most patients however for many parameters previously established thresholds of clinical benefit are not available: The mean reduction in pain intensity (2.07) achieved by pre-Cycle 13 was considered clinically meaningful. Pain palliation occurred early, within 2 to 4 months, for those patients experiencing pain at baseline (NRS-11 score ≥2). Additionally, patients and parents reported a reduction in pain interference over time. Strength and range of motion were improved in patients with motor PN by pre-Cycle 13. In patients who had airway PN, there were some improvements in airway function over time. At pre-Cycle 13, patients showed improvement or no change in FEV. Patients and their parents reported improved HRQoL

	over time. The correlation between changes in COAs and target PN volume change from baseline to pre-Cycle 13 was explored using scatterplots. Most patients had a wide range of baseline COA values, and some did not correlate to target PN volume at baseline (ie, 2 patients with largest target PN volume did not have the largest pain intensity scores at baseline). Most patients who had a decrease in target PN volume either experienced improvement or no change in the COA from baseline. In the subgroup of patients with progressive PN at enrolment in SPRINT Phase II Stratum 1, the probability of remaining without progression at 2 years was 94.7% (95% CI 80.6, 98.7) compared with 20.6% (95% CI 7.7,37.8) in the placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222. Selumetinib monotherapy at a dose of 25 mg/m^2 BID has a well-defined and favourable safety and tolerability profile in paediatric patients with NF1 and inoperable PN and is considered to be acceptable. The PK of selumetinib was characterised by rapid absorption with moderate to high variability in exposure (AUC(0-6) and Cmax) after both single dose and multiple BID doses. There was minimal accumulation after multiple dosing with high variability in the trough concentrations at steady state.
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Sergii Derkach (full name)

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КОСЕЛУҐО (KOSELUGO®) (Міжнародна непатентована назва (МНН): селуметиніб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited) Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія (Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom)
4. Проведені дослідження:	так X ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) обмеженого застосування (препарат-сирота). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження фаз I/II інгібітора кінази мітоген-активованої протеїнкінази (MEK) 1 селуметинібу (AZD6244; гідроген сульфат) в дітей з нейрофіброматозом типу 1 (НФ1) та неоперабельними плексиформними нейрофібромами (ПН) (Страта 1 дослідження фази II SPRINT) Код дослідження D1532C00057
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	з 12 серпня 2015 р. до 31 березня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 50 фактична: 50

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

	На момент проведення аналізу для початкового Звіту про клінічне випробування (ЗКВ) (Дата припинення збору даних (ДПЗД) 29 червня 2018 р.) 34 (68.0 %) пацієнтів продовжували отримувати лікування селуметинібом; 12 пацієнтів припинили лікування селуметинібом і 8 пацієнтів припинили участь у дослідженні в період між ДПЗД для початкового ЗКВ і ДПЗД для доповнення до нього (причинами припинення лікування селуметинібом були: прогресування захворювання (4 пацієнти), рішення дослідника (3 пацієнти), небажання пацієнта продовжувати лікування (2 пацієнти), ускладнення захворювання/супутні захворювання (2 пацієнти) та «інше» (один пацієнт). Протягом дослідження 2 пацієнти отримали повторне лікування; обидва розпочали повторне лікування в період між ДПЗД для початкового ЗКВ та ДПЗД для доповнення до нього, і обидва продовжують отримувати повторне лікування станом на ДПЗД для доповнення до ЗКВ. На момент ДПЗД для доповнення до ЗКВ (31 березня 2021 р.), тобто через щонайменше 4 роки і 7 місяців, 24 пацієнти все ще отримували лікування в межах дослідження; 14 пацієнтів продовжували участь у дослідженні, але не отримували лікування.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Мета:** • Ефективність: Оцінити підтверджену частоту часткової та повної відповіді на лікування селуметинібом за допомогою волюметричного МРТ-аналізу у дітей та молодих людей з НФ1 та неоперабельними ПН з ПН-пов'язаними клінічними проявами на момент зарахування в дослідження. **Вторинні цілі:** • Ефективність: Оцінити частоту підтвердженої часткової та повної відповіді на селуметиніб у загальній популяції всіх пацієнтів, які отримували лікування (пацієнти з наявністю та відсутністю ПН-пов'язаної захворюваності на момент зарахування в дослідження)[a], а також у пацієнтів з «типовими ПН» порівняно з «вузликовими ПН» порівняно з «одиничними вузликовими ПН»[b, c] • Безпека: Визначити довгострокову переносимість і безпеку селуметинібу • Ефективність: Визначити тривалість відповіді на селуметиніб[d] • Безпека: Оцінити вплив селуметинібу на мінеральну щільність кісткової тканини в пацієнтів, які перебувають на лікуванні в Національному інституті раку, США (NCI), з порушеною мінеральною щільністю кісткової тканини на момент зарахування в дослідження. • Результати лікування за оцінкою пацієнтів (PRO): Охарактеризувати вплив селуметинібу на біль, якість життя та фізичне функціонування • Функціональні результати/результати лікування за оцінкою пацієнтів (PRO): Визначити вихідні функціональні порушення, вторинні щодо ПН, а також вплив селуметинібу на функціональні результати залежно від

Перевірено
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20 08 2025 р.

	локалізації ПН • Ефективність: Визначити вплив селуметинібу на каліцтва • Ефективність: Визначити вплив селуметинібу на темп росту ПН на основі волюметричного МРТ-аналізу, отриманих до зарахування в дослідження (якщо вони наявні та піддаються волюметричному аналізу)[e] • Ефективність: Визначити час до прогресування (ЧДП) та виживаність без прогресування (ВБП) при прогресивній ПН (≥20 % збільшення об'єму ПН протягом 12–15 місяців до зарахування в дослідження)[f] та порівняти ВБП з групою плацебо в рандомізованому випробуванні R115777 (01-C-0222). • Фармакокінетика (ФК): Визначити ФК селуметинібу на 1-й день та в рівноважному стані. • Фармакодинаміка: Оцінити клітини-попередники, що походять з кісткового мозку, і цитокіни до лікування селуметинібом та на фоні лікування селуметинібом, а також оцінити, чи корелюють зміни в клітинних і цитокінових профілях з візуалізаційною відповіддю на селуметиніб[b] • Ефективність: У пацієнтів, які беруть участь у цьому дослідженні, з пухлиною зорового нерва або іншою гліомою, що не потребує лікування хіміотерапією або променевою терапією: Оцінити вплив селуметинібу на зміну розміру пухлини зорового нерва або іншої гліоми[e] • Фармакодинаміка: Оцінити вплив селуметинібу на фосфорилювання кіназ, що регулюються клітинними сигналами (ERK), у мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC)[g] [a] Частково для досягнення цієї мети необхідні дані страти 2 фази II дослідження SPRINT, яке не було включено в початковий ЗКВ. Для досягнення цієї мети наведено лише дані щодо пацієнтів, які мали клінічні прояви на момент зарахування в дослідження. [b] Не включено до початкового ЗКВ. [c] Представлено додатковий аналіз частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ) за статусом ПН (прогресивна або непрогресивна на момент зарахування в дослідження). [d] Тривалість відповіді визначали у пацієнтів з підтвердженою відповіддю. [e] Це завдання мало пошуковий характер для дослідницьких цілей, і дані не були зібрані в клінічній базі даних, тому дані відсутні в ЗКВ. [f] Наведено додаткові аналізи ЧДП і ВБП для всіх пацієнтів зі страти 1 дослідження фази II SPRINT, які мали непрогресивну ПН на момент зарахування в дослідження. [g] На момент ДПЗД початкового ЗКВ зразки були зібрані у 3 пацієнтів, однак жоден з них не був визнаний придатним для аналізу методом проточної цитофлуориметрії. Тому дані відсутні.
11. Дизайн клінічного випробування	Страта 1 дослідження фази II SPRINT — це спонсороване програмою оцінки терапії раку (CTEP), відкрите, одногрупове, багатоцентрове дослідження селуметинібу в дітей з НФ1 та неоперабельною ПН, із ПН-пов'язаними клінічними проявами на момент зарахування в дослідження, яке проводилося Відділенням

Український Вірно
Фахівець з регуляторних питань
30 03 2025 р.

	дитячої онкології (POB) NCI.
12. Основні критерії включення	Для включення в страту 1 дослідження фази II SPRINT пацієнти повинні були відповідати всім наведеним нижче критеріям: 1. Вік: ≥2 та ≤18 років на момент зарахування в дослідження фази II SPRINT. Площа поверхні тіла ≥0,55 $м^2$ та здатність ковтати цілі капсули (оцінювали під час скринінгу за допомогою порожньої оболонки капсули). Вікові критерії були обрані тому, що ранній дитячий вік та пубертатний період вважаються періодом найбільшого ризику прогресування захворювання, а селуметиніб може принести найбільшу користь саме цій молодій групі пацієнтів. 2. Діагноз: пацієнти з НФ1 та неоперабельною ПН, яка визначається як ПН, що не може бути повністю видалена хірургічним шляхом без ризику виникнення значних ускладнень через інкапсуляцію або безпосередню близькість до життєво важливих структур, інвазивність або високу васкуляризацію ПН. ПН повинна була спричиняти значні ускладнення, такі як (але не обмежуючись ними) ПН голови та шиї, які могли загрожувати дихальним шляхам або магістральним судинам, параспінальна ПН, яка могла спричинити мієлопатію, ПН плечового або поперекового сплетіння, яка могла спричинити компресію нерва та втрату функції, ПН, яка могла призвести до значної деформації (наприклад, орбітальна ПН) або значно понівечити пацієнта, ПН кінцівки, яка могла спричинити гіпертрофію кінцівки або втрату її функції, а також болісна ПН. 3. Вимірюване захворювання: пацієнти повинні мати щонайменше 1 вимірювану ПН, яка визначається як ПН довжиною не менше ніж 3 см, виміряну в 1 вимірі. Пацієнти, які перенесли операцію з резекції ПН, відповідали критеріям, за умови, що ПН була видалена не повністю і була вимірюваною. Вимірюваність і придатність для волюметричного МРТ-аналізу цільової ПН повинні були бути підтверджені в POB NCI до зарахування в дослідження. Цільова ПН визначалася як клінічно найбільш значуща ПН, яка повинна була піддаватися волюмометричному аналізу МРТ. 4. Попередня терапія: пацієнти з НФ1 відповідали критеріям зарахування в дослідження тільки в тому разі, якщо повна резекція ПН не вважалася доцільною без значного ризику або ускладнень. o Оскільки для пацієнтів з НФ1 та ПН не існує стандартної ефективної хіміотерапії, пацієнти могли брати участь у цьому дослідженні, не отримуючи попередньої медикаментозної терапії, спрямованої на лікування ПН. o Оскільки не очікується, що селуметиніб спричинить істотну мієлосупресію, кількість попередніх мієлосупресивних схем лікування ПН або інших пухлинних проявів, пов'язаних з НФ1, таких як пухлина зорового нерва,

Перекладено вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30 09 2025 р.

не обмежувалася.

o Пацієнти, які раніше отримували досліджувані препарати або біологічну терапію, такі як типіфарніб, пірфенідон, Пегінтрон, сорафеніб, іматиніб або іншу таргетну терапію, відповідали критеріям для зарахування в дослідження. З моменту отримання медикаментозної терапії, спрямованої на лікування ПН, повинно було пройти не менше ніж 4 тижні. Пацієнти, які отримували попередню медикаментозну терапію з приводу ПН, повинні були одужати від гострих токсичних ефектів усієї попередньої терапії до ≤ 1-го ступеня за Загальними критеріями термінології для позначення побічних явищ (CTCAE), версія 4, до початку участі в цьому дослідженні.

o Фактори росту, які підтримують кількість або функцію тромбоцитів або лейкоцитів, не повинні були застосовуватися протягом 7 днів до зарахування в дослідження.

o До моменту зарахування в дослідження повинно було пройти щонайменше 6 тижнів з моменту отримання пацієнтом будь-якої попередньої променевої терапії.

o Після будь-якого хірургічного втручання повинно було пройти щонайменше 4 тижні, з ознаками доброго загоєння рани.

5. Гематологічна функція: пацієнти повинні були мати абсолютну кількість нейтрофілів ≥1500/мкл, рівень гемоглобіну ≥9 г/дл і тромбоцитів ≥100 000/мкл.

6. Функція печінки: пацієнти повинні були мати рівень білірубіну в межах 1,5 х від верхньої межі норми (ВМН) для свого віку, за винятком пацієнтів із синдромом Жильбера, та співвідношення аспартатамінотрансфераза (АСТ)/аланінамінотрансфераза (АЛТ) в межах ≤3 х ВМН.

7. Функція нирок: пацієнти повинні були мати кліренс креатиніну або швидкість клубочкової фільтрації, виміряну радіоізотопним методом, ≥60 мл/хв/1,73 м^2 або нормальний рівень креатиніну в сироватці крові відповідно до віку.

8. Функція серця: нормальна фракція викиду (ехокардіограма [ЕхоКГ] або МРТ серця) ≥53 % (або норма закладу; якщо вказано діапазон, то використовується верхнє значення діапазону); скоригований інтервал QT (QTc) або інтервал QT, скоригований за формулою Фрідерічіа (QTcF), ≤450 мсек.

9. Нормальний артеріальний тиск (АТ): визначається як АТ ≤ 95-го процентиль для віку, зросту та статі (див. Додаток IB до ЗКВ). Нормальний АТ може бути досягнутий за допомогою медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії.

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2025 р.

	Будь-яка з наведених нижче ознак розглядалася як критерій невключення з дослідження фази II SPRINT: 1. Вагітні або жінки, які годують груддю, не включалися через потенційний ризик ембріональних і тератогенних побічних ефектів (ПЕ) досліджуваного препарату. 2. Поточна променева терапія, хімієтерапія, гормональна терапія, спрямована на пухлину, імунотерапія або біологічна терапія. 3. Неможливість проведення МРТ та/або протипоказання до проведення МРТ відповідно до протоколу МРТ (див. Додаток IIA до ЗКВ). Наявність протезів або ортопедичних чи зубних брекетів, які б перешкоджали волюметричному аналізу цільової ПН на МРТ. 4. Попереднє лікування селуметинібом або іншим специфічним інгібітором MEK1/2 (за винятком випадків, коли пацієнт відповідав критеріям для повторного лікування). 5. Наявність гліоми зорового нерва, злоякісної гліоми, злоякісної пухлини оболонок периферичних нервів (ЗПОПН) або іншого онкологічного захворювання, що потребує лікування хімієтерапією або променевою терапією. 6. Застосування вітаміну Е в кількості, що перевищує 100 % від рекомендованої добової дози. Застосування будь-яких полівітамінів, що містять вітамін Е, необхідно було припинити перед початком терапії. 7. Пацієнти, які не досягають належного артеріального тиску, попри антигіпертензивну терапію для контролю артеріального тиску. 8. Функція серця: - Діагностована спадкова ішемічна хвороба серця - Симптоматична серцева недостатність (попередня або поточна кардіоміопатія II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації або тяжка вада клапанів серця) - Попередня або поточна кардіоміопатія - Тяжка вада клапанів серця - Фібриляція передсердь в анамнезі 9. Захворювання очей: - Центральна серозна ретинопатія: поточна або в анамнезі - Оклюзія вен сітківки: поточна або в анамнезі - Внутрішньоочний тиск (ВОТ) >21 мм рт.ст. (або верхня межа норми [ВМН], скоригована на вік) або неконтрольована глаукома (незалежно від ВОТ). Пацієнти з діагностованою глаукомою та підвищеним ВОТ, які не мали повноцінного зору (тільки сприйняття світла або

Переклад вірно
Бакун А.О.
Фахівець з регуляторних питань
2025 р.

	відсутність сприйняття світла) і не відчували болю, пов'язаного з глаукомою, могли відповідати критеріям участі в дослідженні після обговорення з керівником дослідження (тобто, з відповідальним дослідником (ВД)). - Пацієнти з будь-якими іншими значними відхиленнями при офтальмологічному обстеженні повинні були бути обговорені з керівником дослідження для визначення їхньої потенційної придатності до участі в дослідженні. - Результати офтальмологічного обстеження, які є вторинними щодо тривалої гліоми зорового нерва (наприклад, втрата зору, блідість зорового нерва або косоокість) або тривалої ПН очних ямок і скронь (наприклад, втрата зору, косоокість), не вважалися значущою патологією для цілей цього дослідження. 10. Будь-яка неусунута хронічна токсичність ≥2 ступеня за класифікацією CTCAE внаслідок попередньої анти-НФ1 терапії, за винятком алопеції.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Селуметиніб, 25 мг/м^2 перорально двічі на добу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	**Супутні лікарські засоби** Жодні інші види хімієтерапії раку, променева терапія, імунотерапія, біологічна терапія, гемопоетичні фактори росту або досліджувані препарати не були дозволені, поки пацієнт застосовував селуметиніб. Застосування додаткового вітаміну Е, зокрема будь-яких полівітамінів, що містять вітамін Е, також було обмежено (для отримання додаткової інформації див. розділ 3.7 ЗКВ). Згідно з опублікованими даними, високі дози вітаміну Е можуть спричиняти кровотечі та порушувати процеси згортання крові. **Інші супутні лікарські засоби/заходи** Детальна інформація про інші супутні лікарські засоби наведена нижче (для отримання додаткової інформації див. розділи 3.7 і 4 ЗКВ): 1 Селуметиніб слід з обережністю призначати пацієнтам, які також отримують супутні кумаринові антикоагулянти, наприклад варфарин. Таким пацієнтам слід частіше контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) або проводити оцінку антикоагулянтів та відповідно коригувати дозу антикоагулянта. 2 Допускалося застосування кортикостероїдів для контролю симптомів, пов'язаних з первинною НФ1 або з інших причин. 3 Протягом усього дослідження пацієнтам давали вказівки

Перекладач
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань

	уникати зміни або додавання супутніх препаратів. За винятком випадків, коли це вважалося клінічно показаним, пацієнтам слід було уникати застосування інших додаткових лікарських засобів, що не передбачені дослідженням, які можуть взаємодіяти з селуметинібом. Зокрема, пацієнтам слід було уникати лікарських засобів, що, як відомо, індукують або інгібують активність печінкових мікросомальних ізоферментів CYP1A2, CYP2C19 та CYP3A4, оскільки це може перешкоджати метаболізму селуметинібу. 4 Відповідні антибіотики, препарати крові, протиблювотні засоби та загальна підтримувальна терапія мали застосовуватися за показаннями.
16. Критерії оцінки ефективності	**Первинна та вторинна фармакологія** Частота об'єктивної відповіді (часткова відповідь (ЧВ) визначається як зменшення ПН на ≥20 % порівняно з вихідним рівнем) за результатами волюметричного МРТ-аналізу з центральним зчитуванням. **Вторинні** • Тривалість відповіді за даними волюметричного МРТ-аналізу з центральним зчитуванням. • Біль: Цифрова рейтингова шкала, версія 11 (NRS-11), Індекс впливу болю, опитування щодо застосування знеболювальних препаратів. • ПН органів руху: сила, амплітуда рухів, Інформаційна система вимірювання результатів за оцінкою пацієнта (PROMIS) (рухливість і верхня кінцівка), Тест із дошкою з пазами для вставки штирів, оцінка довжини ніг. • ПН дихальних шляхів: Функціональні дослідження (дослідження сну, дослідження функції легень (ДФЛ)) • ПН кишківника/сечового міхура: результати лікування за оцінкою пацієнта (опитувальник дисфункціонального сечовипускання) • ПН очної ямки: Функціональні оцінки (зір, екзофтальмометрія) ПН, що спричиняє інші захворювання: Специфічні для ПН функціональні оцінки, визначені під час обговорення з дослідницькою групою • Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL): Опитувальник для оцінки якості життя дітей (PedsQL), довідкова форма ЯЖ • Фізичне функціонування: Тест з 6-хвилинним ходінням (тільки в пацієнтів з ПН нижніх кінцівок, компресією спинного мозку або ПН дихальних шляхів) • Оцінка фотографій (+/- відео). • Волюметричний аналіз МРТ-досліджень, проведених до зарахування в дослідження (якщо вони доступні та піддаються волюметричному аналізу). • ЧДП і ВБП при прогресивній ПН (≥ 20 % збільшення об'єму ПН протягом 12–15 місяців до зарахування в дослідження) з використанням волюметричного МРТ-аналізу з центральним зчитуванням.

Документ вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2025 р.

	• ВБП при прогресивній ПН (≥ 20 % збільшення об'єму ПН протягом 12–15 місяців до зарахування в дослідження) з використанням волюметричного МРТ-аналізу з центральним зчитуванням відповідно до критеріїв REiNS порівняно з ВБП у групі плацебо в рандомізованому випробуванні R115777 (01-C-0222). • МРТ головного мозку, виконане найближчим часом до моменту зарахування в дослідження, та МРТ головного мозку під час лікування селуметинібом у дослідженні.
17. Критерії оцінки безпеки	**Вторинні** • Побічні явища (ПЯ), оцінені за CTCAE версії 4.0 • Біохімічні аналізи, повний аналіз крові та аналізи сечі • Показники життєво важливих функцій, фізикальне обстеження та маса тіла • ЕКГ/ЕхоКГ або МРТ серця • Офтальмологічне обстеження • Контрольний список симптомів • Щоденник пацієнта • Довгострокове подальше спостереження • Двоенергетична рентгенівська денситометрія
18. Статистичні методи	<u>Страта 1 дослідження фази II SPRINT</u> Первинна змінна результату ЧОВ визначалася як відсоток пацієнтів з повною відповіддю (ПВ) або підтвердженою частковою відповіддю (ЧВ; визначається як зменшення ПН на ≥20 % порівняно з вихідним рівнем; підтверджується при повторному спостереженні протягом 3–6 місяців), згідно з критеріями REiNS, і базувалася на пацієнтах, які отримали щонайменше 1 дозу селуметинібу (тобто повна вибірка пацієнтів для аналізу [FAS]). Пацієнти з FAS, у яких не проводилася візуалізаційна оцінка, вважалися такими, що не відповіли на лікування. ЧОВ було представлено з відповідним 2-стороннім точним 95 % ДІ на основі методу Клоппера-Пірсона. Найкраща об'єктивна відповідь (НОВ), яка визначалася як найкраща відповідь, зафіксована від початку лікування до прогресування або останньої оцінюваної волюметричної МРТ-оцінки за відсутності прогресування, також підсумовувалася за категоріями (підтверджена ЧВ, непідтверджена ЧВ, стабілізація захворювання, прогресування захворювання або не піддається оцінці). Додатково подано зведення загальної відповіді станом на дату припинення збору даних (ДПЗД) за категоріями (ПВ, непідтверджена ЧВ, підтверджена ЧВ, стабілізація захворювання, прогресування захворювання або не піддається оцінці) та ЧОВ за статусом ПН на момент зарахування в дослідження (прогресивна, непрогресивна або невідома). Аналіз чутливості волюметричних МРТ-оцінок (тільки цільова ПН) відповідно до критеріїв REiNS за допомогою аналізу з використанням незалежної центральної оцінки (НЦО) був проведений, оскільки зазвичай, коли кінцеві точки ефективності стосуються відповіді пухлини в одногрупових онкологічних

Бачинський
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2022 р.

	реєстраційних дослідженнях, типово проводять НЦО, яку переважно здійснюють з використанням дуже добре встановлених критеріїв, таких як Критерії відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) 1.1 або Оцінка відповіді в нейроонкології. Для оцінки відповідності між відповідями цільової ПН за даними центрального аналізу в РОВ NCI та НЦО-аналізу було проведено перехресне порівняння відповідей ПН щодо відповідей НЦО-аналізу. Усі вторинні кінцеві точки відповіді ПН (тривалість відповіді (ТВ), ВБП, ЧДП і час до відповіді [ЧДВ]) базувалися на центральному аналізі волюметричних МРТ цільових ПН, проведеному РОВ NCI. Показник ТВ отримували на основі планових передциклових волюметричних МРТ-оцінок. ТВ визначався як час від передциклової волюметричної МРТ-оцінки першої задокументованої відповіді (згодом підтвердженої) до передциклової волюметричної МРТ-оцінки задокументованого прогресування під час лікування або смерті за відсутності прогресування захворювання (тобто передциклової волюметричної МРТ-оцінки події ВБП або цензурування — передциклової волюметричної МРТ-оцінки першої відповіді, де кожний цикл становив 28 днів). Використовували метод Каплана-Мейера, щоб: • Розрахувати медіану ТВ та 95 % ДІ, а також узагальнити кількість та відсоток пацієнтів, у яких відповідь зберігалася протягом щонайменше 4, 8, 12, 16, 20 та 24 циклів. • Розрахувати медіану часу до настання відповіді від початку досліджуваного лікування та 95 % ДІ, а також підсумувати кількість та відсоток пацієнтів, у яких відповідь на лікування настала на/в межах щонайменше 4, 8, 12, 16, 20 та 24 циклів. У цей аналіз були включені лише пацієнтки, які мали ПВ або підтверджену ЧВ. Були побудовані діаграми, що демонструють профіль кожного пацієнта, класифіковані за статусом ПН на момент зарахування в дослідження (прогресивна, непрогресивна або невідома). Були додані додаткові графічні символи для зображення початку підтвердженої ЧВ, прогресування захворювання, а також тривалої підтвердженої ЧВ або стабілізації захворювання на момент ДПЗД. Було проведено два аналізи чутливості ТВ з використанням НЦО (також критеріїв REiNS) та з використанням фактичних дат волюметричних МРТ-оцінок, проведених РОВ NCI, або смерті (якщо вона настала), щоб оцінити вплив переривання лікування на ТВ. ВБП визначався як час від початку досліджуваного лікування до передциклового волюметричного прогресування захворювання під час лікування або смерті (з будь-якої причини за відсутності прогресування). ЧДВ визначався як час від початку лікування до передциклової волюметричної МРТ-оцінки першої документації ПВ або в майбутньому підтвердженої ЧВ. Передциклова

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.03 2025 р.

	волюметрична МРТ-оцінка першої задокументованої відповіді повинна була збігатися з оцінкою, що використовувалася для кінцевої точки ТВ. Час ЧДВ визначався на основі запланованих передциклових волюметричних МРТ. Тільки пацієнти, які досягли ПВ або підтвердженої ЧВ, оцінювалися на ЧДВ. Були побудовані графіки Каплана-Мейера для ВБП і ЧДВ. Медіана ВБП (розрахована за графіком Каплана-Мейера з 95 % ДІ) та відсоток ВБП на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30 та 36 циклів були підсумовані. Медіана ЧДВ (розрахована за графіком Каплана-Мейера з 95 % ДІ) та відсоток пацієнтів, які не відповіли на лікування на 5, 9, 13, 17 та 21 циклів, були підсумовані. Усі аналізи результатів лікування за оцінкою пацієнтів (PRO) були виконані з використанням FAS, якщо не було зазначено інше. Опитувальники для пацієнтів та батьків/опікунів були проаналізовані; дані були подані окремо. Усі вікові групи в межах кожного домену опитувальників для пацієнтів та батьків/опікунів були об'єднані. Зведені показники кумулятивного розподілу пацієнтів та прихильності до лікування під час кожної планової оцінки були отримані для всіх PRO, серед тих пацієнтів, котрі, як очікувалося, повинні були пройти оцінку PRO. Первинний аналіз вторинних кінцевих точок, пов'язаних з PRO, ґрунтувався на методах описової статистики та моделях змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM), які узагальнюють зміни з плином часу. Крім того, були проведені допоміжні аналізи з використанням клінічно значущих порогів (КЗП), щоб полегшити інтерпретацію клінічної користі. Пороги значущої зміни оцінювали за допомогою як розподільчого (половина стандартного відхилення), так і якірного підходів (зі Шкалою загального враження лікаря про зміну стану [GIC] як якорем). За можливості також використовували порогові значення з опублікованих літературних джерел. Щоб охарактеризувати взаємозв'язок між впливом селуметинібу на ключові PRO та функціональні результати й зменшенням об'єму цільової ПН, також досліджували кореляцію та зв'язок між змінами PRO та функціональними результатами й відсотком зміни об'єму цільової ПН від вихідного рівня до початку 13-го циклу лікування. Крім того, за допомогою аналізу із застосуванням змішаної моделі оцінювали зв'язок між поздовжніми змінами ключових PRO та функціональними результатами й відсотком зміни об'єму цільової ПН порівняно з вихідним рівнем. <u>Порівняння з групою плацебо з Дослідження типіфарнібу 01-C-0222 (зовнішній контроль ЧДП і ВБП)</u> Дослідження 01-C-0222 (NCT00021541) спонсорувалося CTEP і координувалося POB NCI. Це було багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, перехресне (етапи A і B) Дослідження типіфарнібу фази II (R115777) за участю дітей та молодих людей (≥3 і ≤25 років) з клінічним діагнозом НФ1 та нерезектабельною, прогресивною ПН, що потенційно може спричинити значні симптоми/ускладнення. Результати кінцевих точок ефективності ЧДП і ВБП у групі плацебо під час етапу A дослідження 01-C-0222 є зовнішнім контролем для даних ЧДП і

Перекладено вірно
Бакун А.Ф.
фахівець з регуляторних питань
20.03.2025 р.

ВБП, отриманих у страті 1 дослідження фази II SPRINT.

Прогресування ПН визначалося як збільшення об'єму ПН на ≥20 % порівняно з вихідним рівнем. Криві Каплана-Мейера для ЧДП і ВБП були побудовані окремо для групи плацебо під час етапу А дослідження 01-C-0222, страти 1 фази I дослідження SPRINT і пацієнтів страти 1 дослідження фази II SPRINT з прогресивною ПН на момент зарахування в групу. Медіани ЧДП і ВБП (розраховані за відповідним графіком Каплана-Мейера, з 95 % ДІ) також були підсумовані.

Порівняння з дослідженням природного розвитку хвороби (зовнішній контроль темпу росту та ВБП)

Поточне дослідження природного розвитку хвороби спонсорується та проводиться РОВ NCI й включає пацієнтів з клінічним діагнозом НФ1 або з підтвердженою мутацією НФ1 з клінічних досліджень НФ1, що проводяться в цей момент. Мета дослідження — лонгітюдна характеристика та аналіз НФ1-пов'язаних пухлинних і непухлинних проявів, а також досягнення кращого розуміння біології НФ1-пов'язаних проявів. Пацієнтам проводили серійні оцінки ПН за допомогою волюметричного МРТ-аналізу в ході участі в дослідженні природного розвитку хвороби щонайменше щорічно до досягнення ними 18-річного віку, а після цього — щонайменше кожні 3 роки.

Дані дослідження природного розвитку хвороби представлені з використанням 3 наборів аналізу:

- Для пацієнтів з повної вибірки пацієнтів для аналізу природного розвитку хвороби (будь-якого віку) перший волюметричний МРТ-аналіз був використаний як базова оцінка ПН. Кінцевою волюметричною МРТ-оцінкою вважали останню волюметричну МРТ-оцінку або останню волюметричну МРТ-оцінку перед першим застосуванням інгібітора МЕК, зокрема селуметинібу.
- Основна аналізована вибірка, що використовується як зовнішній контроль для контекстуалізації даних SPRINT, являла собою групу пацієнтів, зіставлену за віком. Перший волюметричний МРТ-аналіз пацієнтів віком від 3 до 18 років був використаний як базова оцінка ПН для дослідження природного розвитку хвороби. Кінцевою волюметричною МРТ-оцінкою вважали останню волюметричну МРТ-оцінку або останню волюметричну МРТ-оцінку перед першим застосуванням інгібітора МЕК, зокрема селуметинібу.
- Для пацієнтів, зарахованих до дослідження природного розвитку хвороби, які потім були включені в страту 1 дослідження фази II SPRINT, де були отримані дані волюметричної МРТ тієї самої ПН, за якою здійснювали подальше спостереження в обох дослідженнях (підгрупа природного розвитку хвороби). Перший волюметричний МРТ-аналіз використовувався як базова оцінка ПН. Кінцевою волюметричною МРТ-оцінкою вважали останню волюметричну МРТ-оцінку або останню волюметричну МРТ-оцінку перед першим застосуванням інгібітора МЕК, зокрема селуметинібу.

Перекладено вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

	Аналізи надано на основі наведених нижче часових періодів для всіх 3 вибірок пацієнтів для аналізу: • Усі наявні дані подальшого спостереження (тобто максимум 17,7 року): Від дати першої волюметричної МРТ-оцінки до останньої наявної волюметричної МРТ-оцінки або останньої дати оцінки перед першим застосуванням інгібітора МЕК, зокрема селуметинібу. • Узгоджено з максимальною тривалістю подальшого спостереження у страті 1 дослідження фази II SPRINT (тобто 2,8 року). Зведені описові статистичні дані щодо характеристик пацієнтів були представлені як для когорти природного розвитку хвороби (всі 3 вибірки пацієнтів для аналізу), так і для даних страти 1 дослідження фази II SPRINT. Темпи росту ПН для пацієнтів у дослідженні природного розвитку хвороби та страті 1 дослідження фази II SPRINT були оцінені за допомогою 2 різних методів: наближеної оцінки та змішаних моделей. Скориговане середнє значення наведено для кожного дослідження і є прогнозованим відсотком росту від вихідного рівня через 1 рік для пацієнта з медіанним віком і об'ємом цільової ПН на вихідному рівні (на основі медіан у страті 1 дослідження фази II SPRINT). Були побудовані діаграми «спагеті», що показують об'єм цільової ПН для кожного пацієнта та відсоткову зміну об'єм цільової ПН з плином часу. Крім того, були представлені криві Каплана-Мейера для ВБП для дослідження природного розвитку хвороби (повна вибірка пацієнтів для аналізу та вибірка, підібрана за віком) і для страти 1 дослідження фази II SPRINT, а також було підсумовано медіану ВБП (розраховану за відповідним графіком КМ, з 95 % ДІ). Цей аналіз також було повторено для періоду часу, що відповідає максимальному терміну подальшого спостереження у страті 1 дослідження фази II SPRINT (тобто, 2,8 року). Для всіх таблиць, рисунків та переліків з безпеки було використано вибірку для аналізу безпеки (всі пацієнти, які отримали щонайменше 1 дозу селуметинібу), якщо не зазначено інше. Безпеку та переносимість оцінювали з погляду побічних явищ (ПЯ), серйозних побічних явищ (СПЯ), летальних випадків, результатів лабораторних аналізів, показників життєво важливих функцій, ЕКГ, ФВЛШ, фізикального обстеження та функціонального статусу (за Ланскі та Карнофскі), офтальмологічного обстеження та двоенергетичної рентгенівської денситометрії. <u>Аналіз, що є післяреєстраційною вимогою (тільки для доповнення до ЗКВ)</u> Зріст/вага/ІМТ: Довгострокові дані про ріст і розвиток, які були зібрані для пацієнтів у дослідженні SPRINT Фаза I включав вимірювання зросту, ваги та ІМТ. Ці параметри,

Переклад вірно
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

	разом з їхніми змінами від вихідного рівня, були підсумовані за статтю та візитами, включно з пацієнтами, щодо яких не було пропущених даних (n), середнім значенням, стандартним відхиленням, медіаною, мінімумом і максимумом. Похідні змінні включали швидкість росту, Z-оцінку зросту, Z-оцінку ваги та Z-оцінку ІМТ, які були отримані на основі файлів даних щодо процентилів Центрів США з контролю та профілактики захворювань із середніми значеннями, отриманими методом найменших квадратів. Вік на момент менархе: З моменту включення останнього пацієнта в страту 1 дослідження фази II у 2016 році більшість пацієнтів досягли статевої зрілості. 20 з 50 пацієнтів, включених в страту 1 дослідження фази II SPRINT, були жінками, і хоча ретроспективний збір даних про вік менархе для цих пацієнток є здійсненним (на вимогу органів охорони здоров'я), обмежилися лише аналізом медичних карток та/або опитуванням пацієнток. Оцінка віку досягнення телархе або адренархе не може бути виконана після досягнення пацієнтами статевої зрілості, тому ретроспективний збір цих даних не був здійсненним. Наведено вік на момент менархе. Стадії Таннера: Стадії Таннера були підсумовані за візитами, включаючи кількість і частку пацієнтів на кожній стадії; ці дані збирали під час довготривалого подальшого спостереження, коли пацієнтка не отримувала лікування. Довгострокові оцінки: Аналіз специфічних несприятливих ризиків селуметинібу у пацієнтів дитячого віку (під загальною назвою спеціальні ПЯ), що виникали під час лікування пацієнтів, які були пов'язані з токсичними ефектами, на які звертали увагу органи охорони здоров'я (очна токсичність, серцева токсичність, м'язова токсичність, серйозна шлунково-кишкова токсичність, серйозна дерматологічна токсичність), наведені в цьому доповненні. Важливо зазначити, що конкретні терміни переважного використання (ТПВ), були визначені на основі стандартизованого

Перекладено вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2025 р.

	медичного словника термінів для регуляторної діяльності, які є репрезентативними для цих серйозних несприятливих ризиків, ґрунтуючись на характері та тяжкості медичних станів, а не обов'язково на стандартній оцінці критеріїв тяжкості.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом, більшість пацієнтів були європеоїдної раси та чоловічої статі, медіанний вік становив 10,2 року (діапазон від 3,5 до 17,4 року).
20. Результати ефективності	**На момент початкового ЗКВ:** Основний показник: частота об'єктивної відповіді Було повідомлено, що ЧОВ становила 66,0 % (33/50 пацієнтів). З 50 пацієнтів, які отримували лікування, 33 (66,0 %) пацієнти мали НОВ у вигляді підтвердженої ЧВ (зменшення об'єму цільової ПН на ≥20 % від вихідного рівня, підтверджене послідовним скануванням протягом 3–6 місяців після першої відповіді), 4 (8,0 %) пацієнти мали непідтверджену ЧВ і 11 (22,0 %) пацієнтів мали стабілізацію захворювання; у жодного пацієнта не було НОВ у вигляді прогресування захворювання. Двоє пацієнтів не брали участі в аналізі ефективності, оскільки не мали запланованих волюметричних МРТ-сканувань після вихідного рівня. Результати показують, що статус ПН на момент зарахування в дослідження не залежить від частоти відповіді й, отже, не є предиктором відповіді. На основі НЦО-аналізу повідомлялося, що ЧОВ становила 44,0 %. З 50 пролікованих пацієнтів 22 (44,0 %) пацієнти мали НОВ у вигляді підтвердженої ЧВ, 5 (10,0 %) пацієнтів мали непідтверджену ЧВ, 21 (42,0 %) пацієнт мав стабілізацію захворювання; у жодного пацієнта не було НОВ у вигляді прогресування захворювання. Було проведено узгодження між оцінкою найкращої відповіді на цільову ПН за допомогою центрального аналізу РОВ NCI та НЦО-аналізу з використанням критеріїв REiNS. Отже, відмінності в класифікації НОВ між центральним аналізом РОВ NCI та НЦО-аналізом полягали насамперед у розподілі підтвердженої ЧВ та стабілізації захворювання (на основі обраного порогового значення зменшення на 20 % для визначення відповіді). Діаграми «водоспад» центрального аналізу РОВ NCI та НЦО демонструють узгодженість у тому, що у всіх пацієнтів, крім 2, об'єм цільової ПН зменшився порівняно з вихідним рівнем, а різниця становила величину цих змін. Слід зазначити, що в 6 пацієнтів, оцінених НЦО, об'єм цільової ПН зменшився від -19,2 % до -19,9 %, що становило наближення до порогового показника ЧВ. Об'єм цільової ПН З часом у більшості пацієнтів, які брали участь в оцінці об'єму цільової ПН, спостерігалося його зменшення в більшості часових точок. Аналіз темпів росту

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань

Протягом 2,8-річного періоду медіана зміни об'єму ПН за рік у підібраній за віком когорті природного розвитку хвороби становила +21,3 % (діапазон: від -4,1 % до +147,9 %), тоді як у страті 1 дослідження фази II SPRINT -10,2 % (діапазон: від -27,3 % до +19,0 %). Скоригований середньорічний темп росту ПН становив +21,3 % (95 % ДІ: 15,9 до 26,8) у дослідженні природного розвитку хвороби порівняно зі зниженням на -16,9 % (95 % ДІ: -20,2 до -13,5) на рік у страті 1 дослідження фази II SPRINT.

Вторинні змінні ефективності

На момент ДПЗД (29 червня 2018 р.) 32/33 пацієнти з відповіддю спостерігалися протягом щонайменше 12 місяців з моменту виникнення відповіді. Ще один пацієнт мав пізню відповідь з початком відповіді на лікування перед 21-м циклом

(25 січня 2018 р.); цей пацієнт все ще продовжував лікування і мав відповідь під час візиту, що передував ДПЗД (перед циклом 25), і, отже, за ним спостерігали протягом 155 днів (5,10 місяця).

Тривалість відповіді

Медіана ТВ від початку відповіді на лікування не була досягнута; на момент ДПЗД медіана тривалості подальшого спостереження становила 24 цикли. У 33 пацієнтів, які відповіли на лікування, імовірність збереження відповіді після 12 циклів, оцінена за методом Каплана-Мейера, становила 100 %. Лише у 2 пацієнтів, які спочатку відповіли, спостерігалося прогресування на момент ДПЗД (після ТВ 16 і 18 циклів); попри те, що об'єм цільової ПН залишався нижчим, ніж на вихідному рівні в обох пацієнтів, вони відповідали критеріям прогресування захворювання згідно з критеріями REiNS (тобто збільшення об'єму на ≥20 % порівняно з найкращою відповіддю).

З 33 пацієнтів, які відповіли на лікування, 14 пацієнтів досягли відповіді до початку 5-го циклу, 24 пацієнти досягли відповіді до початку 9-го циклу і 32 пацієнти досягли відповіді до початку 13-го циклу. Один пацієнт досягнув пізньої відповіді до початку 21-го циклу.

З 33 пацієнтів з підтвердженою ЧВ під час дослідження, у 28 пацієнтів відповідь зберігалася на момент ДПЗД, у 3 пацієнтів спостерігалася стабілізація захворювання, а у 2 пацієнтів — прогресування захворювання. З решти 17 пацієнтів на момент ДПЗД 2 пацієнти мали непідтверджену ЧВ, 12 пацієнтів мали стабілізацію захворювання та 1 пацієнт мав прогресування захворювання. Усі пацієнти з прогресуванням захворювання мали прогресивну цільову ПН на момент зарахування в дослідження.

Прогресування захворювання (визначене як збільшення ПН на ≥20 % від вихідного рівня або найкраща відповідь при досягненні ЧВ) спостерігалося лише у 3 (6 %) пацієнтів, з яких у 1 пацієнта не було відповіді; медіана ТВ не була досягнута. Сорок п'ять (90 %) пацієнтів пройшли повторне визначення стадії перед 13-м циклом і, таким чином, отримали щонайменше 12 місяців лікування. Тридцять чотири пацієнти продовжували отримувати лікування на

Бакун А.С.
Фахівець з регуляторних питань
20 03 2020

момент ДПЗД. Найдальший візит для повторного визначення стадії, якого пацієнти досягли до ДПЗД, був перед 37-м циклом, який пройшли 5 пацієнтів.

Для первинного аналізу ТВ оцінювали в циклах (тобто передциклова волюмометрична МРТ-оцінка події ВБП або цензурування — передциклова волюмометрична МРТ-оцінка першої підтвердженої відповіді), при цьому кожен цикл визначався тривалістю 28 днів. Однак ця оцінка не враховує будь-які затримки між циклами або перерви, спричинені дозомодифікуючими токсичними ефектами, обстеженнями/аналізами або іншими причинами (наприклад, хірургічне втручання). Було проведено аналіз чутливості з використанням фактичних дат волюметричних МРТ-оцінок. У 33 пацієнтів, які відповіли на лікування, імовірність збереження відповіді через 16 місяців, оцінена за допомогою методу Каплана-Мейера, становила 100 %. Це узгоджувалося з первинним аналізом ТВ.

НЦО-аналіз ТВ був проведений з використанням тих же критеріїв REiNS, що і центральний аналіз РОВ NCI. Згідно з оцінкою НЦО за критеріями REiNS, з 22 пацієнтів з підтвердженою ЧВ у 7 пацієнтів згодом спостерігалося прогресування захворювання. Медіана ТВ була досягнута під час останньої події, через 32 цикли після початку відповіді, і тому дані все ще є незрілими. Це узгоджується з первинним аналізом ТВ, який свідчить про дуже тривалу відповідь.

Виживаність без прогресування

У страті 1 дослідження фази II SPRINT не було жодного випадку смерті. У трьох пацієнтів спостерігалося прогресування на момент ДПЗД, тому медіана ВБП не була досягнута. На момент ДПЗД медіана подальшого спостереження за прогресуванням під час лікування становила 24 цикли.

Зовнішній контроль: Порівняння з групою плацебо дослідження типіфарнібу 01-C-0222

За даними останньої оцінюваної волюметричної МРТ-оцінки в групі плацебо дослідження 01-C-0222, у 23/29 (79,3 %) пацієнтів спостерігалося прогресування захворювання. У страті 1 дослідження фази II SPRINT у підгрупі пацієнтів з прогресивною ПН на момент зарахування в дослідження імовірність залишитися без прогресування через 2 роки становила 94,7 % (95 % ДІ 80,6, 98,7), що було значно вище, ніж 20,6 % (95 % ДІ 7,7, 37,8) у групі плацебо в дослідженні типіфарнібу (01-C-0222).

Цей аналіз було повторено з використанням усіх 50 пацієнтів зі страти 1 дослідження фази II SPRINT і показав подібні результати.

Зовнішній контроль: Порівняння з дослідженням природного розвитку хвороби

76,1 % пацієнтів у дослідженні природного розвитку хвороби мали прогресування захворювання (збільшення об'єму на ≥20 %) щодо

Перекладено вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2025 р.

цільової ПН порівняно з 6,0 % пацієнтів у страті 1 дослідження фази II SPRINT протягом 2,8-річного періоду.

Час до відповіді

У 33 пацієнтів, які відповіли на лікування, більшість пацієнтів (24 [72,7 %]) мали відповідь через 8 циклів після введення першої дози, причому майже у половини (14 [42,2 %]) відповідь була виявлена через 4 цикли після введення першої дози.

Вторинні змінні клінічних результатів

Для оцінки клінічної користі лікування селуметинібом використовували низку оцінок клінічних результатів (ОКР [PRO та функціональні результати]).

Рівень проходження оцінок PRO

Загалом, рівень проходження був високим для всіх оцінок PRO, виходячи з кількості пацієнтів/батьків, що, як очікувалося, пройшли кожну з них.

Оцінка болю: NRS-11

З 4 пунктів Цифрової рейтингової шкали ([NRS-11]) цей розділ присвячений болю в обраній лікарем цільовій пухлині (цільова ПН), який вважається найбільш клінічно значущим пунктом, оскільки він оцінює інтенсивність болю, спричиненого ПН-пов'язаними клінічними проявами. Важливо зазначити, що для 8 пацієнтів вихідні оцінки проводили за попередньою версією опитувальника NRS-11, яка ще не містила пункту «біль з приводу обраної лікарем цільової пухлини». Дані про цільову пухлину для цих 8 пацієнтів узагальнюються лише в тому випадку, якщо локалізація обраної пацієнтом та обраної лікарем цільової пухлини була однаковою.

Зменшення інтенсивності болю в обраній пацієнтом та цільовій пухлині, загального болю в пухлині та інших видів болю спостерігалося вже до початку 3-го циклу і зберігалося до початку 25-го циклу лікування.

На основі аналізу **MMRM** відзначалося зниження показників болю порівняно з вихідним рівнем під час кожного циклу вимірювання. На початку 13-го циклу скоригована середня зміна від вихідного рівня становила -2,07 (95 % ДІ: -2,84, -1,31) і була визнана клінічно значущою з використанням встановленого КЗП у 2 бали на основі даних літератури. Ця клінічно значуща зміна зберігалася до 25-го циклу.

Загалом 24 пацієнти пройшли оцінювання за NRS-11 щодо болю в обраній лікарем цільовій пухлині на вихідному рівні та під час візиту перед 13-м циклом. Загалом, медіана оцінок інтенсивності болю в цільовій пухлині на вихідному рівні (n=26) та перед циклом 13 (n=24) становила 2,5 бала (діапазон: від 0 до 10) та 0 балів (діапазон: від 0 до 7).

З 24 пацієнтів з обраною лікарем цільовою пухлиною, які пройшли

Перекладено вірно
Бакун А.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.09 2025 р.

оцінку як на вихідному рівні, так і перед циклом 13, 12 (50,0 %) пацієнтів продемонстрували покращення на ≥2 бали (КЗП). З 12 (50,0 %) пацієнтів, у яких не було змін, 10 пацієнтів мали 0 або 1 бал за шкалою болю на вихідному рівні та, відповідно, не мали можливості покращити показники на 2 бали або більше. У жодного пацієнта не було виявлено погіршення перед 13-м циклом.

Полегшення болю: У чотирнадцяти пацієнтів з вихідним балом за шкалою NRS-11 ≥2 спостерігалося зменшення інтенсивності болю (оцінка ≥2 балів за шкалою NRS-11) без збільшення застосування знеболювальних засобів під час лікування селуметинібом. Полегшення болю наставало рано, протягом 2–4 місяців лікування (тобто або до першого [перед циклом 3], або до другого [перед циклом 5] візиту). Медіана часу до полегшення болю була досягнута до початку 3-го циклу (1,9 місяця за методом Каплан-Мейера). Лише 1 пацієнт все ще перебував під спостереженням і не мав зменшення болю на 2 бали через 7,5 місяців (у цього пацієнта біль зменшився лише на 1 бал). Загалом, 10/26 пацієнтів мали 0 (n=7) або 1 (n=3) бал на вихідному рівні й були цензуровані на вихідному рівні. Один пацієнт мав бал 2 на вихідному рівні, але не мав запланованого візиту після вихідного рівня. Це свідчить про те, що при лікуванні селуметинібом покращення болю починається рано й у багатьох пацієнтів ще до першої повторної волюметричної МРТ-оцінки, яка проводилася перед 5-м циклом.

Оцінка болю: Індекс впливу болю (PII)

Пацієнти та їхні батьки повідомили про зменшення впливу болю перед 13-м циклом на основі аналізу MMRM. Покращення порівняно з вихідним рівнем показників Індексу впливу болю (PII) за самооцінкою та за оцінкою батьків спостерігалося під час кожного циклу вимірювань.

Загалом 29 пацієнтів заповнили самооцінку PII (за шкалою від 0 до 6) на вихідному рівні та під час візиту перед циклом 13. Спостерігалося зниження середньої оцінки впливу болю внаслідок цільової пухлини з початкового рівня (n=33) до початку 13-го циклу (n=29) з 0,67 (діапазон: 0–5,5) до 0 (0–3,2) відповідно. З 29 пацієнтів, які пройшли як вихідну оцінку, так і оцінку перед циклом 13, 10 (34,5 %) пацієнтів показали покращення на ≥0,75 (КЗП). З 18 (62,1 %) пацієнтів, які не показали жодних змін, 15 пацієнтів мали вихідну оцінку <0,75 і тому вона не могла покращитися на 0,75 або більше.
Один (3,4 %) пацієнт показав погіршення перед 13-м циклом.

Загалом, 42 пацієнтам було проведено оцінку PII за повідомленнями батьків як на вихідному рівні, так і перед циклом 13. Спостерігалося зниження середньої оцінки впливу болю внаслідок цільової пухлини з вихідного рівня (n=47) до початку 13-го циклу (n=43) з 1,50 (діапазон: 0 до 4,8) до 0,17 (діапазон: від 0 до 6,0) відповідно. З 42 батьків, які пройшли як вихідну оцінку, так і оцінку перед циклом 13, 14 (33,3 %) пацієнтів показали покращення ≥1,78 (КЗП). З 25 (59,5 %) пацієнтів, які не показали жодних змін, 22 пацієнти мали вихідну оцінку <1,78 і тому вона не могла покращитися на 1,78 або більше.

Відкуплено
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 20 25 р.

У трьох (7,1 %) пацієнтів спостерігалося погіршення перед 13-м циклом.

Рухова функція: ПН органів руху

Показник сили при мануальному тестуванні м'язів: В аналізі MMRM, включно з підгрупою пацієнтів з цільовою ПН, локалізованою в однобічному квадранті верхньої частини тулуба, спостерігалося покращення сили перед циклами 9 і 13. В аналізі MMRM, включно з підгрупою пацієнтів, у яких цільова ПН була локалізована в однобічному нижньому квадранті тулуба, спостерігалося покращення сили перед 13-м циклом.

Амплітуда рухів: Була тенденція до покращення амплітуди рухів з часом у пацієнтів з однобічною нижньою ПН.

Інформаційна система вимірювання результатів за оцінкою пацієнтів (PROMIS): Спостерігалася тенденція до покращення рухливості за оцінкою батьків у кожній часовій точці. Відзначено тенденцію до покращення фізичної функції верхніх кінцівок перед 25-м циклом.

Необроблені оцінки рухливості та верхніх кінцівок були переведені в Т-оцінки, які базуються на референтних даних загальної популяції США (де середнє значення = 50, SD = 10), що свідчило про покращення від вихідного рівня до початку 13-го циклу.

Результати тесту із дошкою з пазами для вставки штирів, сила захоплення і стискання ключа та розбіжність у довжині ніг: У пацієнтів з однобічним ураженням верхнього квадранта верхньої частини тулуба z-оцінки тесту з дошкою з пазами для вставки штирів показали певне покращення (зменшення оцінок, що свідчить про швидший час виконання тесту) з часом як в уражених, так і в неуражених кінцівках. У пацієнтів, у яких цільова ПН вразила обидва квадранти верхньої частини тіла, z-оцінки тесту із дошкою з пазами для вставки штирів погіршилися в обох кінцівках перед циклом 13, хоча спостерігалася висока варіабельність, і повернулися до показників, подібних до вихідного рівня, перед циклом 25. Сила захоплення продемонструвала позитивну динаміку для обох рук (уражених і неуражених) щодо середніх змін від вихідного рівня до початку 13-го циклу. Сила стискання ключа залишалася відносно стабільною в кожній часовій точці для обох рук. Середня зміна від вихідного рівня для розбіжності в довжині ніг мала тенденцію до зменшення з плином часу до початку 13-го циклу.

Функція дихальних шляхів: ПН дихальних шляхів

Відзначалася тенденція до покращення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) від вихідного рівня до початку 13-го циклу. Опір дихальних шляхів мав тенденцію до погіршення, але покращився до початку 13-го циклу, однак підгрупа REiNs згодом припустила, що імпульсна осцилометрія R10 буде інформативнішою, ніж R5 і R20, які були використані в цьому дослідженні. Зі збігом часу не спостерігалося жодних змін в Індексі апное-гіпопное (ІАГ), однак жоден з пацієнтів не мав

Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025

	достатньо тяжкого стану на вихідному рівні, щоб зробити це порівняння клінічно значущим. П'ять пацієнтів перебували на підтримці дихання на вихідному рівні, що означало, що дослідження функції легень та сну не проводилось. Одному з цих пацієнтів була проведена деканюляція, і він більше не потребував трахеостомії. <u>Функціонування кишківника та сечового міхура: Опитувальник дисфункціонального випорожнення</u> Тенденція до покращення функції кишківника/сечового міхура спостерігалася до 13-го циклу, про що повідомляли батьки дітей; це було обнадійливо, але важко пояснити ефект лікування. Усі ці пацієнти також мали щонайменше 1 інше захворювання. <u>Функція зору: ПН очної ямки</u> Оцінка дисфункції зору/очної ямки також була обмежена невеликою кількістю пацієнтів, які мали потенціал для покращення. Попри те, що пацієнти були дітьми, 5 з 10 пацієнтів з цією патологією втратили зір на ураженому оці внаслідок ПН ще до участі в дослідженні. У 5 пацієнтів, які бачили на уражене око, гостроту зору вимірювали впродовж лікування, і було зафіксовано незначне погіршення до 13-го циклу. Це важко інтерпретувати, хоча на неураженому оці погіршення не спостерігалося. Було проведено екзофтальмометричне вимірювання, однак застосовувалися стандартні нормальні діапазони, які передбачають нормальну анатомію очної ямки. Результати не вважалися інформативними через значну варіабельність показників. <u>Каліцтва</u> Каліцтво було найпоширенішим ПН-пов'язаним клінічним проявом у 44 пацієнтів, з яких лише у 3 пацієнтів це було єдиним проявом захворювання. Каліцтва оцінювали на індивідуальному, а не на популяційному рівні. Враховуючи вік пацієнтів, важко оцінити вплив на фізичний стан та самопочуття пацієнтів, тому було використано GIC разом з фотографіями. <u>*Шкала загального враження лікаря про зміну стану (GIC)*</u> Спостерігалося зменшення болю в пухлині, загального болю та пов'язаних з пухлиною клінічних проявів, про які повідомляли пацієнти та їхні батьки, у кожній часовій точці до початку 25-го циклу. <u>*Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL)*</u> На вихідному рівні спостерігався значний діапазон оцінок, який відбивав різноманітність ступеня тяжкості НФ1 як генетичного захворювання, а не лише спричиненого ПН. Тому важливо було спостерігати зростання від вихідного рівня загальних оцінок за Опитувальником для оцінки якості життя дітей (PedsQL) за оцінкою як пацієнтів, так і їхніх батьків, що свідчило про покращення HRQoL.

Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.03 2025 р.

Інше (Тест з 6-хвилинним ходінням та загальні симптоми ПН)

Тест з 6-хвилинним ходінням (6-MWT): Пацієнти з ПН нижніх кінцівок, компресією пуповини або ПН дихальних шляхів не продемонстрували загальних середніх змін від вихідного рівня за результатами тесту 6-MWT перед 13-м циклом. Пацієнти з ПН нижніх кінцівок або компресією спинного мозку, але без ПН дихальних шляхів, продемонстрували тенденцію до покращення результатів 6-MWT перед циклами 5, 9 і 13. Пацієнти з ПН дихальних шляхів, але без ПН нижніх кінцівок або компресії спинного мозку, не продемонстрували покращення результатів 6-MWT перед циклом 13.

Загальні симптоми ПН: За більшістю пунктів (34/36 пунктів) більшість пацієнтів повідомили про відсутність симптомів на вихідному рівні. Щодо «підвищеної втомлюваності/відчуття втоми» та «проблем зі сном» менше ніж 50 % пацієнтів зазначили «зовсім не було» на вихідному рівні; кількість пацієнтів, які зазначили «зовсім не було», збільшилася до початку 13-го циклу за обома пунктами. Для наступних пунктів спостерігалося незначне зменшення відсотка пацієнтів, які повідомили «зовсім не було» перед 13-м циклом порівняно з вихідним рівнем: зниження слуху, виразки у роті, біль у грудях, набряки рук/ніг, нудота, діарея, закреп, нетримання калу та запаморочення.

Резюме результатів аналізу фармакокінетики

Селуметиніб швидко всмоктувався з медіаною tmax 1,5 години після одноразового або багаторазового застосування дози 25 мг/м2. Спостерігалася помірна або висока міжсуб'єктна варіабельність експозиції як після одноразового, так і після багаторазового застосування в межах від 41,0 % до 61,8 % для геометричного коефіцієнта варіації максимальної концентрації в плазмі крові (Cmax) та площі під кривою «концентрація-час» від 0 до 6 годин (AUC(0–6)). Мінімальні рівноважні концентрації при застосуванні дози селуметинібу 25 мг/м2 2 р/д були дуже варіабельними й становили від 20,8 до 964 нг/мл із середнім геометричним значенням 89,68 нг/мл. Рівноважна експозиція показала мінімальну кумуляцію із середнім геометричним збільшенням Cmax та AUC(0–6) відповідно в 1,1 раза та 1,2 раза порівняно з разовою дозою. Перетворення селуметинібу в метаболіт N-десметил було низьким і становило <10 % від вихідної речовини після застосування разової дози та у рівноважному стані. Загалом, ФК-профіль у страті 1 дослідження фази II SPRINT виявився подібним до профілю, що спостерігався у фазі I дослідження SPRINT (про що повідомлялося окремо).

Резюме результатів аналізу фармакодинаміки

Дані відсутні.

Резюме фармакокінетичних/фармакодинамічних взаємозв'язків

Не застосовується.

Переклад вірно
Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.03 2025 р.

	Висновки щодо ефективності на момент ДПЗД доповнення до ЗКВ: На момент ДПЗД доповнення селуметиніб продовжував бути ефективним у цій популяції пацієнтів як щодо об'єму ПН, так і щодо ПН-пов'язаних симптомів: • Відповіді на лікування були тривалими та стійкими; медіана ТВ та медіана ВБП не були досягнуті. • У ході дослідження були отримані докази клінічно значущого покращення PRO (як за оцінкою пацієнтів, так і за оцінкою батьків), а також тривалого покращення функціональних оцінок.
21. Результати безпеки	**Резюме результатів безпеки з початкового ЗКВ** Дані з безпеки цього дослідження продемонстрували, що монотерапія селуметинібом у дозі 25 мг/м2 2 р/д має загалом передбачуваний і керований профіль безпеки та добре переноситься пацієнтами дитячого віку з НФ1 та неоперабельною ПН. Щонайменше половина всіх пацієнтів перебували в дослідженні трохи менше ніж 2 роки (721,5 дня). Максимальна тривалість експозиції становила приблизно 2,8 року (1022 дні). ПЯ зазвичай були легкого або помірного ступеня тяжкості та успішно лікувалися або модифікацією дози, або додатковим втручанням (симптоматичне/підтримувальне лікування), що дозволяло пацієнтам отримувати досліджуване лікування протягом тривалого періоду. У 49 (98,0 %) пацієнтів виникло щонайменше 1 ПЯ, яке, за оцінкою дослідника, було причинно пов'язане із застосуванням селуметинібу. У більшості пацієнтів ПЯ були несерйозними. Найпоширенішими (≥70 % пацієнтів) ПЯ були блювання (41 [82,0 %] пацієнт), підвищення рівня креатинфосфокінази в крові (38 [76,0 %] пацієнтів) та діарея (35 [70,0 %] пацієнтів). Усі ці ПЯ є добре охарактеризованими побічними реакціями селуметинібу. На підставі отриманих даних можна дійти висновку, що селуметиніб не чинить негативного впливу на зріст у пацієнтів, включених у страту 1 дослідження фази II SPRINT. Більшість ПЯ, зареєстрованих на тлі монотерапії селуметинібом у ході дослідження, загалом не впливали на здатність пацієнтів продовжувати лікування. У 19 (38,0 %) пацієнтів спостерігалися ПЯ 3-го або вищого ступеня, які вважалися причинно пов'язаними із застосуванням селуметинібу. Однак не було виявлено жодних помітних закономірностей, оскільки події були розпорошені між кількома термінами переважного використання. У 12 (24,0 %) пацієнтів було зареєстровано 29 СПЯ; з них у 6 (12,0 %) пацієнтів — 14 СПЯ, пов'язаних з лікуванням. Більшість СПЯ (28/29) вдалося подолати за допомогою втручання (симптоматичне/підтримувальне лікування) та/або модифікації дози (1 СПЯ вимагало перерви у застосуванні препарату з подальшим зниженням дози, а 12 СПЯ вимагали лише перерви у застосуванні препарату). Більшість пацієнтів одужали без скасування селуметинібу. Слід зазначити, що всупереч значній

Перекладено вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.03 2023 р.

	тривалості застосування селуметинібу, в цьому дослідженні не було зареєстровано жодних випадків ураження сітківки або явищ, що вказували б на дисплазію сітківки. Відсоток пацієнтів з ПЯ, що призвели до скасування терапії, був низьким — лише 6 ПЯ призвели до скасування селуметинібу; всі випадки, окрім 1, минули після скасування селуметинібу. Поширені ПЯ (>40 %), які характеризують профіль безпеки селуметинібу (акнеподібні висипання, шлунково-кишкові явища [діарея, нудота та блювання], пароніхія, пірексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази та підвищена втомлюваність/астенія) переважно не призводили до скасування селуметинібу. Не було жодного ПЯ з летальним результатом під час лікування або впродовж 30-денного періоду подальшого спостереження. Враховуючи період напіввиведення селуметинібу, виникнення ПЯ через 30 днів після застосування останньої дози малоймовірно пов'язане з селуметинібом. Було виявлено лише 2 ПЯ — артеріальна гіпертензія та біль у кінцівках. Обидва ці явища виникли в одного і того ж пацієнта, який мав інші обтяжувальні фактори. Хоча ці дані дуже обмежені, вони дають певний ступінь впевненості у довгостроковій безпеці селуметинібу при такому довготривалому застосуванні. Для того, щоб зробити будь-який значущий висновок, необхідно більше даних. Зміни результатів лабораторних показників (наприклад, гемоглобіну, лімфоцитів) та біохімічних показників (наприклад, креатиніну) за шкалою CTCAE 1/2 ступеня порівняно з вихідним рівнем спостерігалися, але не було виявлено жодних закономірностей у часі виникнення або клінічному перебігу явищ. Ці зміни лабораторних показників не вважалися такими, що мають клінічне значення. Загалом, профіль ПЯ в цій популяції пацієнтів з НФ1 та неоперабельною ПН відповідав відомому профілю ПЯ у дорослих онкологічних пацієнтів, які отримували лікування селуметинібом, а також класу інгібіторів МЕК загалом. У цьому дослідженні не було виявлено жодних нових важливих сигналів з безпеки, які б впливали на співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату в пацієнтів дитячого віку за цим показанням. Монотерапія селуметинібом добре переноситься і має прийнятний профіль безпеки у цих пацієнтів дитячого віку. **Доповнення до ЗКВ:** Основні дані щодо експозиції, безпеки та переносимості, отримані в страті 1 дослідження фази II SPRINT на момент ДПЗД цього доповнення, були такими: • Медіанна загальна тривалість лікування становила приблизно 4,3 року (діапазон: від 0,1 до 5,6 року), а фактична тривалість лікування становила приблизно 4,1 року (діапазон: від 0,1 до 5,5 року). Різниця між загальною та фактичною тривалістю лікування вказує на те, що загалом перерви у застосуванні селуметинібу залишалися

Перекладено вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2025 р.

	короткими. • Профіль безпеки був подібним до того, що спостерігався станом на ДПЗД початкового ЗКВ, і не було виявлено жодних нових сигналів з безпеки. • Оцінка даних про зріст, вагу та ІМТ не виявила впливу довготривалого лікування селуметинібом на ріст і розвиток. • Монотерапія селуметинібом і надалі добре переноситься та має керований профіль безпеки у пацієнтів дитячого віку при довготривалому лікуванні.
22. Висновок (заключення)	Страта 1 дослідження фази II SPRINT чітко продемонструвала позитивний профіль співвідношення користь/ризик при лікуванні селуметинібом у дозі 25 мг/м2 2 р/д у пацієнтів з НФ1 та неоперабельною ПН. Про це свідчить таке: Первинна кінцева точка була досягнута. ЧОВ становила 66 % (центральний аналіз РОВ NCI), що різко контрастує з очікуваним продовженням росту ПН, як це спостерігалося в дослідженні природного розвитку хвороби. Важливо, що відповідь на лікування була стійкою, і на момент ДПЗД медіанна ТВ не була досягнута. У 33 пацієнтів, які відповіли на лікування, імовірність збереження відповіді після 12 циклів, оцінена за методом Каплана-Мейера, становила 100 %. Це було перше дослідження, яке мало на меті оцінити вплив лікування на основні клінічні прояви, спричинені ПН. Воно показало, що селуметиніб зменшує ці симптоми в більшості пацієнтів, однак для багатьох параметрів раніше встановлені пороги клінічної користі не були досягнуті: Середнє зниження інтенсивності болю (2,07), досягнуте до 13-го циклу, вважалося клінічно значущим. У пацієнтів, які відчували біль на вихідному рівні (оцінка за шкалою NRS-11 ≥2), полегшення болю наставало раніше, протягом 2–4 місяців. Крім того, пацієнти та батьки повідомляли про зменшення больового синдрому з часом. Сила та амплітуда рухів покращилися в пацієнтів з ПН органів руху до початку 13-го циклу. У пацієнтів з ПН дихальних шляхів з часом спостерігалося певне покращення функції дихальних шляхів. Перед 13-м циклом у пацієнтів спостерігалося покращення або відсутність змін форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ). Пацієнти та їхні батьки повідомляли про покращення HRQoL з часом. Кореляція між змінами ОКР та зміною об'єму цільової ПН від вихідного рівня до початку 13-го циклу була досліджена за допомогою діаграм розсіювання. Більшість пацієнтів мали широкий діапазон вихідних значень ОКР, а деякі з них не корелювали з об'ємом цільової ПН на вихідному рівні (тобто 2 пацієнти з найбільшим об'ємом цільової ПН не мали найбільших оцінок інтенсивності болю на вихідному рівні). У більшості пацієнтів, які мали зменшення об'єму цільової ПН, спостерігалося або покращення, або відсутність змін ОКР порівняно з вихідним рівнем.

Переклад вірний
Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2025 р.

	У підгрупі пацієнтів з прогресивною ПН на момент зарахування в страту 1 дослідження фази II SPRINT імовірність залишитися без прогресування через 2 роки становила 94,7 % (95 % ДІ 80,6, 98,7) порівняно з 20,6 % (95 % ДІ 7,7, 37,8) у групі плацебо Дослідження типіфарнібу 01-C-0222. Монотерапія селуметинібом у дозі 25 мг/м2 2 р/д має чітко визначений і сприятливий профіль безпеки та переносимості в пацієнтів дитячого віку з НФ1 та неоперабельним ПН і вважається прийнятною. ФК селуметинібу характеризувалася швидким всмоктуванням з помірною або високою варіабельністю експозиції (AUC(0–6) і Cmax) після застосування як одноразової дози, так і багаторазових доз 2 р/д. Після багаторазового застосування фіксували мінімальну кумуляцію з високою варіабельністю концентрацій у рівноважному стані.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	/підпис/ (підпис) Сергій Деркач (Sergii Derkach) (ПІБ)

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30 09 2021 р.

Annex 29
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if any):	KOSELUGO® (INN: Selumetinib)
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) of limited use (orphan product). Other medicinal product. New active substance.
2) studies conducted	yes X no if no, please justify
2. Pharmacology:	Selumetinib (formerly known as AZD6244, ARRY-142886, and AZ12252244) is a potent, selective, oral, inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinases 1 and 2 (MEK1 and 2 or MAP2K1 and MAP2K2) that is not competitive with respect to adenosine triphosphate (ATP).
1) Primary Pharmacology	There is a recognised need for a safe and efficacious medicine for patients with NF1. This is particularly needed for those with significant morbidity due to growth of tumours, including PN. PN tumours result in considerable morbidity (pain, physical and functional dysfunction and disfigurement) that impact NF1 patients' lives from a very young age. In addition, NF1-tumours may lead to life-threatening conditions due to the location of these tumours or malignant transformation. The causative genetic event in NF1 is loss of the tumour suppressor gene *NF1* encoding the protein neurofibromin 1 which contains a GAP GAD whose normal function is to promote the inactivation of RAS through enhancing its GTPase activity. Therefore, NF1 is considered a disease of dysregulated RAS activity and therefore the RAF-MEK-ERK pathway is activated. This provides the rationale for potent and selective inhibition of this pathway through the use of a MEK inhibitor as a potential therapeutic approach for patients with NF1.

	Selumetinib was designed as a selective, orally bioavailable inhibitor, of MEK1/2 that was not competitive with ATP and with improved physical properties compared to the first in class MEK inhibitor to enter clinical trials, CI-1040. The synthesis of selumetinib and its properties as a MEK inhibitor are described in the following patent (selumetinib is compound 29c). The sequence and structures of MEK1 and MEK2 are highly homologous. The binding pocket for selumetinib and related MEK inhibitors is in a region of low sequence identity with other protein tyrosine kinases. This is consistent with the high selectivity of this class of MEK inhibitors for MEK1/2 over other protein kinases. Selumetinib is a potent, selective and non-ATP competitive inhibitor of MEK1 and MEK2. This has been demonstrated using in vitro enzyme assays. Selumetinib inhibited a mutationally activated human recombinant MEK1 in a radiometric assay with a mean IC_{50} of 15.3 nM and the inhibition was shown not to be competitive with ATP. The potency in this enzyme assay is similar to the potency with which selumetinib inhibited RAF-MEK-ERK signalling in a panel of tumour cell lines (IC_{50} <10 nM in most cell lines tested). In a different enzyme assay in which full length, activated wild-type MEK1 or 2 are used to phosphorylate inactive ERK2, selumetinib shows similar potency against both isoforms of MEK in the 200 to 400 nM range of IC_{50s}. In contrast to its activity against MEK, selumetinib is inactive, or only minimally active, against a panel of other kinases and in cellular assays does not inhibit other signalling pathways via ERK5, mTOR, jnk or p38 kinases at concentrations up to 10 µM. When tested in a panel of tumour cell lines, the majority of cell lines classed as sensitive to selumetinib carry a BRAF or RAS mutation or are otherwise activated for RAF-MEK-ERK signalling. The potency of the N-desmethyl and amide metabolites of selumetinib have been tested in the mutationally activated human recombinant MEK1 radiometric assay yielding an IC_{50} of 7 and 272 nM respectively. The metabolites have also been tested in cellular assays using a panel of tumour cell lines. The N-desmethyl metabolite is approximately 3 to 5 fold more potent than selumetinib in inhibiting ERK phosphorylation in tumour cell lines (range 2.93 fold to 4.54 fold more potent), the amide metabolite is up to 50 fold less potent than selumetinib in the same assay. Therefore, the N-desmethyl but not amide metabolite may, depending on the plasma exposure achieved, contribute to the observed inhibition of RAF-MEK-ERK signalling and anti-tumour efficacy observed in nonclinical pharmacology studies. Selumetinib has been evaluated in nonclinical models in vivo to establish the dose dependent pharmacodynamic activity and anti-tumour efficacy using human tumour xenografts and anti-tumour efficacy in mouse models of neurofibroma type-1. Using the Calu-6, mutant KRAS Non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) human tumour xenograft grown subcutaneously in mice, a dose response study determined that 0.75 mg/kg BID was the minimum dose that yielded a statistically significant inhibition of tumour growth. In the same model, selumetinib demonstrated time and dose dependent inhibition of ERK

	phosphorylation, in the tumour, following a range of single oral doses including those that generate clinically relevant plasma drug levels. At doses generating clinically relevant exposures, the maximal inhibition of ERK phosphorylation was between 40 and 80%. The availability of genetically modified mouse models that recapitulate both the genotype and phenotype of human neurofibroma has enabled the evaluation of potential therapeutics for PN. In a recent study the mean number of genetic alterations present in human plexiform neurofibroma was determined to be one, the loss of *NF1* itself, therefore these genetically modified mouse models in which *NF1* is deleted in schwann cells, recapitulate the human NF1 genotype. These models are considered of high translational relevance and have shown both positive and negative predictive value. Three drugs have been evaluated in nonclinical studies that were positive therapeutically and moved forward to the clinic. These drugs include imatinib (Glivec), selumetinib, and the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor everolimus. Imatinib was the first drug utilised in NF1 mediated PN that was found to result in a partial reduction in PN in both the mouse model and in patients. In addition to the nonclinical models predicting biological activity in human patients, the model is predictive in identifying drugs that do not shrink tumours in humans as well. It has been reported that the mTOR inhibitor everolimus did not result in tumour shrinkage in this nonclinical model. This was subsequently validated in a trial in the Department of Defense consortium with another mTOR inhibitor (sirolimus) which showed no meaningful reduction in tumour size and a modest increase in time to progression. These models have been used for the nonclinical evaluation of the efficacy of selumetinib in inhibiting neurofibroma formation, size and growth. In two separate studies using different mouse models in which deletion of *NF1* in schwann cell precursors results in neurofibroma formation, oral dosing of selumetinib was shown to inhibit ERK phosphorylation in the tumours, reduce tumour number and size. Importantly, quantification of the degree of inhibition of ERK phosphorylation in the tumours observed 2 hours post-dose, indicated a 40 to 60% reduction in ERK phosphorylation, and suggests that complete inhibition of ERK phosphorylation is not required to inhibit neurofibroma formation and growth in murine models. We note that the Selumetinib exposure at the efficacious doses in mouse models is higher than observed at the therapeutic dose in paediatric patients and conclude that whilst the efficacy in mouse models and paediatric patients is qualitatively similar, in terms of exposure linked to efficacy, human neurofibroma appears to show greater sensitivity to MEK inhibition.
2) Secondary Pharmacology	Selumetinib and N-desmethyl selumetinib were tested at 10 µM in a panel of in vitro radioligand binding and enzyme assays covering a diverse range of molecular targets. No targets were identified that were considered pharmacologically relevant at human therapeutic plasma exposure levels of selumetinib or N-desmethyl selumetinib.
3) Safety pharmacology	A battery of GLP safety pharmacology studies was conducted with selumetinib (free base) to examine potential effects on the central

	nervous, respiratory and gastrointestinal systems in the rat, in vitro hERG and cardiovascular system in the minipig. In addition, N-desmethyl selumetinib was also tested in vitro for hERG activity in a non-GLP assay. Selumetinib and N-desmethyl selumetinib did not inhibit the hERG current at concentrations up to 10 µM and 100 µM, respectively. These maximum test concentrations are both at least 390-fold greater than the unbound plasma C_{max} of selumetinib (11.69 ng/mL ≡ 0.026 µM) and N-desmethyl selumetinib (1.13 ng/mL ≡ 0.003 µM) at the recommended selumetinib clinical dose of 25 mg/m^2 BID. Oral administration of selumetinib free base at doses up to 30 mg/kg BID (approximately 2-fold the clinical unbound C_{max} at 25 mg/m^2 BID), administered to conscious, unrestrained minipigs had no effects on arterial blood pressures (mean, systolic and diastolic), heart rate, or ECG parameters, including on corrected QT interval (QTc). There was no apparent treatment related effects on the ECG in the cynomolgus monkey toxicity studies. Single oral doses up to 100 mg/kg of selumetinib free base produced no adverse effects on body temperature or on neurological or behavioural indices in rats for up to 24 hours post-dose. In the rat, treatment with a single dose of selumetinib was associated with observations of gastric irritation at 30 and 100 mg/kg, however, no histopathological evidence of gastric irritation was observed in the rat 29-day toxicity study at these dose levels. Erosion/ulceration in the non-glandular mucosa of the stomach has been observed in mice. Single oral administration of selumetinib free base at doses up to 100 mg/kg produced no effects on tidal volume, respiratory rate, lung dynamic compliance or minute volume in anaesthetised rats. Airway resistance was slightly increased (18% above baseline) at 2 hours post-dose in the 100 mg/kg dose group only. There were no respiratory abnormalities observed in the rat 29-day toxicity study at this dose level. Plasma concentrations (C_{max}) of selumetinib were not measured in the rat safety pharmacology studies but are expected to be approximately similar to the males in the 29-day toxicity study on Day 1. As such, the unbound C_{max} (72 ng/mL) of selumetinib at the 100 mg/kg dose in rats was approximately 6-fold higher than the clinical unbound C_{max} at 25 mg/m^2 BID.
4) Pharmacodynamic interactions	N/A
3. Pharmacokinetics:	Nonclinical ADME studies have been conducted in the same species and strains as used in the pharmacology and toxicology studies to support the development of selumetinib. Selumetinib has at least two pharmacologically active minor metabolites which have been identified during nonclinical development: N-desmethyl selumetinib (pharmacological activity up to 5 fold higher than parent) and selumetinib amide (pharmacological activity up to 50 fold less active

	than parent) which have also been investigated in some ADME studies. Tissue distribution of selumetinib was investigated in albino and pigmented rats by QWBA. In vitro investigations were performed in isolated human tissue and in animal or insect derived tissue that expressed specific human drug metabolism and transport proteins. Selumetinib as the free base and then latterly as the hyd-sulfate salt was used in disposition and toxicokinetic studies; oral doses were administered by gavage in suitable formulations and in compliance with GLP regulations where necessary.
1) Analytical Methods and validation reports	The multi-analyte analytical methods used to assay selumetinib and both its N-desmethyl and amide metabolites (AZ12442942 and AZ12791138 respectively) in nonclinical pharmacokinetic and pivotal toxicology studies employed LC-MS/MS. Toxicokinetic bioanalysis was conducted with validated assays. Samples of selumetinib, selumetinib N-desmethyl, and selumetinib amide in mouse, rat and monkey plasma were shown to be stable for the required storage period and during analysis. All bioanalyses met validation and qualification criteria applicable at the time of the study.
2) Absorption	**Absorption & Pharmacokinetics** Two forms of selumetinib have been used in the nonclinical development studies; initial studies were conducted using selumetinib free base, which was later replaced with selumetinib hyd-sulfate. Absorption of selumetinib free base was moderate to high at low doses in rat, and monkey, with evidence of saturable absorption in mouse, rat and monkey. However, exposure from selumetinib hyd-sulfate salt increased approximately in proportion with dose in mouse and monkey which allowed higher exposures to be achieved. Consequently, the salt form was favoured for subsequent studies and is the form used in the clinic. In the rat and monkey 1-month toxicity studies performed with selumetinib free base, there was no accumulation of selumetinib on multiple dosing at any dose level 10 to 100 mg/kg and 3 to 30 mg/kg respectively. Increases in exposure were less than proportional with increases in dose in both species. This is likely a reflection of dose-limited absorption owing to the limited solubility of selumetinib free base. Exposure tended to be higher in female rats compared to the male, revealing a sex difference in this species. Plasma exposure for selumetinib and its N-desmethyl metabolite in male mice receiving single oral doses of selumetinib free base increased less than proportionally with doses from 50 to 160 mg/kg (ca. 1.5 to 2-fold) and only minimally increased from 160 to 500 mg/kg. In general, C_{max} was later for the N-desmethyl metabolite than for selumetinib indicating it is derivative of the parent drug and were between 8 and 18% of those of selumetinib at corresponding doses. The AUCs for this metabolite was similarly between 8 and 14% of those for selumetinib. In the mouse dosed BID with selumetinib hyd-sulfate at a total dose of ca. 23 to 206 mg/kg/day in 1-month toxicity studies there was no

	accumulation of selumetinib and the $AUC_{(0-12)}$ increased approximately in proportion to dose. Mean (male and female) plasma levels (C_{max} and $AUC_{(0-12)}$) of N-desmethyl selumetinib were 2 to 12% of those of selumetinib in all dose groups and there was evidence that exposure to the metabolite reduced on multiple dosing. This observation was also made in the 26 week mouse toxicity study where plasma levels of N-desmethyl selumetinib were 3 to 20% of those of selumetinib and at the high dose level in males and females, there was evidence of a reduction in N-desmethyl selumetinib concentrations after Day 1, leading to lower proportions of N-desmethyl selumetinib relative to selumetinib. The half-life in mouse for this metabolite was between 2.9 and 7.1 hours, which is similar to selumetinib, resulting in no accumulation of the metabolite in mice. Toxicokinetic data from the mouse 26 week study, performed with selumetinib hyd-sulfate, is consistent with the data seen in the one month studies with the salt form. Typically, in all of the mouse studies performed, the mean selumetinib plasma exposure was approximately 2 fold higher in female mice than in males with no evidence of any accumulation. This sex difference is characteristic of published differences in rodent CYP P450 mediate drug metabolism where a sex difference in expression of the enzymes is observed. Similar pattern of exposure was observed in the 1-month and 26-week toxicity studies in the monkey. Higher exposures were achieved in monkey with selumetinib hyd-sulfate salt than with the free base, with an $AUC_{(0-12)}$ of 10 µg.h/mL being achieved from a 7.5 mg/kg dose of the salt compared to 4 µg.h/mL from a 30 mg/kg dose of selumetinib free base. Oral bioavailability in the monkey following dosing with 5 mg/kg of either selumetinib free base or hyd-sulfate was 29% and 56% respectively. In the monkey 26 week study, exposure to selumetinib was similar for both males and females. Small increases in selumetinib $AUC_{(0-12)}$ values of between 1.5 and 1.9 fold occurred between Week 1 and 26, indicating that some accumulation may have occurred. The mean terminal elimination half-life of selumetinib was approximately 6 hours with individual values ranging from 2.95 to 11 hours. Only minimal plasma exposure to N-desmethyl selumetinib was observed in monkey with levels of the metabolite being approximately 0.05 to 0.2% of those of selumetinib in the 1-month study, and undetectable in most samples from the 26 week study. This was supported by evidence from a pharmacokinetic study after oral administration of the N-desmethyl metabolite to monkeys resulting in below quantifiable levels in the plasma and similarly oral bioavailability of N-desmethyl selumetinib was low in the rat at only 4.5%. Data from the clinical radiolabel ADME study identified the presence of selumetinib amide at about 2% of total selumetinib plasma radioactivity. This metabolite was found to have weak pharmacological activity (up to 50 fold lower than selumetinib). Subsequently upon completion of the chronic toxicological studies, plasma samples from the 26 week mouse and monkey studies, were analysed for the amide

	metabolite and found to reach about 2 to 3% of selumetinib levels in both species after the first dose. This rose slightly in mouse at the later time points (Week 16/26 in the mouse) but rose more significantly in the monkey at Week 26. Low levels of the amide (about 2 to 3% of selumetinib) were also observed in rat plasma. In mouse, rat and monkey, there was a trend towards higher concentrations of selumetinib amide at the later study times than on Day 1, and there was a trend towards an increase in exposure on multiple dosing.
3) Distribution	The plasma protein binding of selumetinib and N-desmethyl selumetinib was determined in mouse, rat, dog, mini-pig, monkey and human and found to be independent of concentration for both compounds and similar across species. Binding in whole plasma was lowest in the mini-pig for selumetinib and N-desmethyl selumetinib (93.7 % and 95.4 % bound respectively). The highest plasma binding of selumetinib was seen in mouse (98.9 %) followed by human (98.4 %). Binding of selumetinib to human serum albumin (HSA) and alpha-1 acid glycoprotein (α1AGP) was 96.1% and 27.2% respectively (the latter showing some concentration dependence, range 13.1 to 34.5%). The tissue distribution of total radioactivity in rats was investigated by QWBA. Selumetinib-related material was widely distributed with tissue concentrations generally lower than blood and minimal penetration into the CNS. In both pigmented and albino rats, the majority of tissue concentrations of radioactivity were below that of blood at the corresponding timepoint over the course of the study. Relatively high concentrations of radioactivity were found in the lung, liver, kidney and adrenal gland, but there was no evidence of high affinity melanin-specific binding of radioactivity in the pigmented tissues (pigmented skin and uveal tract). Levels of radioactivity in the uveal tract decreased over the course of the study and were not distinguishable from background at 72 hours post dose. The tissue distribution of total radioactivity in mice was also investigated by QWBA. Following a single oral administration of [^{14}C]-selumetinib to female nude mice bearing sc Calu-6 xenografts, radioactivity was distributed at low levels to all the tissues with a similar pattern to rats. The concentration of radioactivity in the inner area of the tumour was lower than that of the outer area. Tumour concentrations were lower than blood levels up to 12 hours post dose, however the radioactive concentration remained measurable in the tumour for longer than most other tissues.
4) Metabolism	Two minor metabolites of selumetinib showing pharmacological activity have been identified; N-desmethyl selumetinib (M8, pharmacological activity ca. 3 to 5 fold more active than parent) and selumetinib amide (M14, pharmacological activity up to 50 fold less active than parent). In human plasma, M8 and M14 were estimated (as percent of total plasma radioactivity) to be only ca. 2.9% and 2.2% of parent respectively following a single oral dose of 75 mg [^{14}C]-selumetinib.

	Metabolic fate The metabolism of selumetinib has been investigated by incubation with HLM, rat and human hepatocytes and heterologously expressed human CYP and UGT enzymes as well as in vivo in mouse, rat, monkey and human. The key to elucidating the structural biotransformation of selumetinib was founded in determining the structure of the major glucuronide metabolite M2 and its precursor M10 which was achieved only latterly in the development process. The formation of M10, an imidazoindazole, from selumetinib involved an unusual intramolecular cyclisation; a complicating feature of the metabolism was the early mis-assignment of a desfluorohydroxylation which gives rise to metabolites with nominal mass equivalent to the imidazoindazole structures, but is not observed in human metabolism of selumetinib though is considered likely to occur in some animal species. In human plasma, unchanged selumetinib was identified as the major circulating drug-related component and accounted for 40% of the plasma radioactivity (mean of all subjects; 0 to 72 hour AUC pool). The major circulating metabolite (M2), accounted for 22% of the plasma radioactivity (mean of all subjects) and was postulated to result from loss of the ethanediol moiety in combination with glucuronidation and an additional loss of two mass units. Full structural characterisation of M2 confirmed that selumetinib had undergone cyclisation to an imidazoindazole (M10), followed by glucuronidation of its tautomeric lactim form. The metabolite was isolated from rat hepatocytes and confirmed as M2 by co-chromatography and mass spectrometry comparison with M2 in human plasma. In addition to the structural characterisation of M2, a standard of the proposed imidazoindazole M10 (AZ14166690) substrate for M2 was synthesised. M10 is believed to arise through an unusual N-N cyclisation during CYP mediated metabolism of selumetinib with loss of the aminoethanol side chain. A further six metabolites were identified in human plasma, each accounting for between 2% and 7% of the circulating drug-related material (mean of all subjects), including metabolites resulting from N-demethylation in combination with the loss of the ethanediol moiety, glucuronidation and intramolecular cyclisation (M1, 3.5%), N-demethylation in combination with glucuronidation (M3, 2.5%), direct glucuronidation of selumetinib (M4, 7.1%), N-demethylation (M8; AZ12442942, 2.9%), N-demethylation in combination with oxidation of the primary alcohol group to a carboxylic acid (M11, 3.6%) and a carboxylic acid resulting from hydrolysis of the amide group (M15; AZ13326637, 2.2%). A number of trace drug-related components (<2% of the circulating radioactivity) were identified, including the primary amide resulting from loss of the ethanediol moiety (M14; AZ12791138). Metabolites that were present at >3% of the dose in urine included 2 selumetinib glucuronides at 6.0% and 3.8% of the dose, respectively, and the N-desmethyl glucuronide (M3, 3.4%). Unchanged selumetinib was a minor component of urine, accounting for ≤1% of the dose in all subjects. The major component in faeces

	was unchanged selumetinib, which accounted for between 6% to 34% of the administered dose in the faeces. In the mouse, a qualitatively similar pattern of metabolism to human was observed with unchanged parent in plasma the most abundant component (62 / 82% M/F respectively) at 4 hours, and N-desmethyl selumetinib (M8, 20.3/9.1% M/F respectively) amongst a total of 32 metabolites detected in the plasma and excreta all below 3% at the respective collection times. In the rat, parent drug was the most abundant component in plasma at 36h (63% of radioactivity dosed), the most abundant metabolites were both carboxylic acid derivatives (27% and 10% respectively) from direct oxidation of the selumetinib hydroxyethyl side chain, suggesting a different pattern of metabolism to human. In rat bile a glucuronide conjugate (18%) and an apparent desfluorohydroxy amide glucuronide conjugate (<2%) were most abundant. In the monkey, a qualitatively similar pattern of metabolism to human was again observed; the most prevalent metabolites were found to be two glucuronide conjugates of selumetinib, an apparent desfluorohydroxy amide glucuronide conjugate, and N-desmethyl selumetinib. In vitro experiments indicated Phase 1 metabolic reactions including oxidation of the side chain, N-demethylation, and loss of the side chain to form amide and acid metabolites. However, several metabolites were detected as glucuronide conjugates indicating that direct and indirect Phase 2 conjugation contribute to the metabolism of selumetinib. The structures of M2 and M10 had not been defined in previous nonclinical in vitro and in vivo studies. However, a metabolite with the same nominal mass to M2 was observed in those studies, but the structure was usually reported as the desfluorohydroxy selumetinib amide glucuronide. A subsequent study of rat and human hepatocyte incubations and also rat and mouse plasma following oral administration of selumetinib were performed to confirm whether defluorination was a valid biotransformation for selumetinib. In the in vitro cross-species metabolism study, Peak B was reported to be the desfluorohydroxy N-desmethyl selumetinib amide glucuronide based on a nominal mass. In later rat and human hepatocyte incubations this metabolite corresponds by accurate mass to the -2 amu N-desmethyl selumetinib amide glucuronide, (proposed to be an imidazoindazole) which is not observed in human plasma. Conversely, in rat plasma samples, both the desfluorohydroxy selumetinib amide (P2) and the -2amu selumetinib amide (M10) were present. These data suggest that both cyclisation to the -2amu (imidazoindazole) and desfluorohydroxylation biotransformation's are feasible, at least in the rat. The historical data available from the cynomolgus monkey study does not allow the desfluorohydroxy and imidazoindazole structures to be differentiated for this species. **Metabolism enzymology** CYP3A4 is the predominant CYP isoform responsible for selumetinib oxidative metabolism with CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 and

	CYP3A5 also involved to a lesser extent. CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 and CYP2C8 were identified as the principle isoforms involved in the formation of the active N-desmethyl metabolite, which is metabolised through the same routes as selumetinib. The enzymes responsible for the in vitro metabolism of [^{14}C]-selumetinib by direct glucuronidation were investigated using nine different expressed human hepatic UDP-glucuronosyltransferases (UGT) enzymes. In this test system metabolism of [^{14}C]-selumetinib to a single glucuronide conjugate of the parent was extensive in the incubations with both UGT1A1 (ca. 51% compared to parent) and 1A3 (ca. 23% compared to parent) enzymes. No other UGT enzymes produced any peaks that were not present in the corresponding controls. In the human radiolabelled ADME study the major human metabolite in pooled plasma was identified as a glucuronide conjugate of selumetinib (M2 ca. 22 % of total radioactivity). In vitro incubation of the synthesized precursor metabolite to (M10) with expressed human UGT enzymes indicated that multiple isoforms were involved in the formation of M2 from M10, including UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7, UGT1A3 and UGT2B15, contributed toward this conjugation. While in vitro CYP inhibition data has been determined for the metabolites N-desmethyl selumetinib, it has not been included in the evaluation of interaction potential as the clinical exposure is less than 25% of selumetinib. The most abundant metabolite in human plasma was the O-glucuronide conjugate M2 (22% total plasma radioactivity). Simple O- (ether) and N-glucuronide conjugates of drugs generally are considered to have a low potential to reversibly interact with proteins and trigger pharmacological or toxicological effects, such conjugates usually do not require further studies. M2 has not been synthesised but guidance on safety testing of metabolites ICH M3(R2) Questions and Answers (R2) states "phase II conjugation reactions generally render a compound more water soluble and pharmacologically inactive, thereby eliminating the need for further evaluation."
5) Excretion	Excretion balance studies have been performed with monkey, mouse and with intact and bile duct cannulated rats. In all species, excretion via the faeces was the predominant route, with urinary excretion minor. In rat, following oral administration of [^{14}C]-selumetinib, total excretion balance recoveries of ca. 106% were achieved. The main route of excretion was via the faeces, with mean recoveries of 92% and 102%, in males and females, respectively. Urinary excretion was relatively minor, with mean recoveries of 9.3% and 4.9%, respectively. Excretion of the administered radioactivity was rapid, with ca. 98% and 104% of the administered dose recovered by 48 hours in males and females, respectively. Similarly, in the mouse, 65% and 54% of the total radioactivity was excreted in male and female faeces respectively with 5% and 11% respectively in the urine. In monkey, following oral administration, the main route of excretion of total radioactivity was also via the faeces, with a mean of 67.1 ± 2.6% of the dose recovered

by 168 hours post dose and urinary excretion accounted for 22.8 ± 1.1% of the recovered dose.

High recovery in the faeces also following intravenous administration suggests that biliary elimination may play a major role, and excretion via bile was confirmed in the bile duct cannulated rat. No radioactive CO2 was detected in expired air indicating that the radiolabel was in a metabolically stable position.

Drug interaction potential

To aid interpretation of the results, the clinical plasma total steady state C_{max} (0.7 µg/mL; equivalent to 1.6 µM) was obtained from the recommended dose for selumetinib in paediatric patients with NF1 of 25 mg/m^2 BID, which is the dose used in the SPRINT Ph 2 study. For patients with a BSA ≥1.90 mg/m^2 the dose is capped at 50 mg BID. This concentration is within the range (0.1 to 30 µg/mL) used to measure the human plasma protein binding of 98.4 % for selumetinib and has been used to calculate the unbound steady state systemic plasma C_{max} 0.026 µM.

Data from in vitro drug interaction experiments was interpreted using the criteria defined in the EMA guidelines on the investigations of drug interactions and the equivalent FDA draft guidance. Using these criteria and assuming full solubility and bioavailability of a 25 mg/m^2 dose, the following parameters were calculated: the maximum GI tract concentration ($[I_2]$); the maximum total liver inlet concentration ($[I_{in\ max}]$); the maximum unbound liver inlet concentration ($[I_{in\ free}]$); 50 x unbound plasma C_{max} and 25 x $[I_{in\ free}]$.

Cytochrome P450 enzyme mediated drug interaction potential

The in vitro metabolic fate of selumetinib in hepatocytes, human liver microsomes and isolated recombinant CYP enzymes has demonstrated that clearance appears to be mainly dependent on CYPs 3A4/5 and 2C19, and consequently the possibility that co-administration with a strong CYP3A or CYP2C19 inhibitor or inducer could alter selumetinib clearance cannot be discounted.

The direct and time dependent CYP inhibitory potential of selumetinib was tested against a panel of enzyme activities in vitro. Selumetinib showed little or no inhibitory effect against CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2E1 and CYP3A4/5 (nifedipine and midazolam) up to 70 µM; IC_{50} values could not be determined (IC_{50} >70 µM). However, selumetinib was shown to produce limited inhibition of CYP2C9, CYP2D6 and CYP2B6 with an IC_{50} values of 52.1 µM, 45.3 µM and 53.1 µM, respectively. Using the static modelling from the FDA/EMA guidance's outlined above, a clinically significant direct CYP inhibition is unlikely. In time dependent inhibition assays, a small effect of selumetinib on CYP1A2 and 2C19 was observed (31% and 47% TDI respectively) at 50 µM. Parameters for the rate of enzyme inactivation (K_{inact}) and the concentration of selumetinib that produced half

	maximal inactivation (K_I) were generated for these isoforms and based on static modelling from the FDA/EMA guidance's outlined above, when selumetinib is dosed as proposed, a clinically significant time dependent inhibition of CTP1A2 or CYP2C19 is unlikely. The CYP induction potential of selumetinib was investigated in vitro using cultures of fresh human hepatocytes. Following incubation, induction of CYP1A and CYP3A were only observed at the highest concentrations tested (10 and 30 µM respectively). The predicted maximum total plasma concentration of selumetinib in clinical use is <2 µM; at this concentration, the maximum inductive effect of selumetinib for any CYP isoform tested was less than 10% of the prototypical inducing agents. This indicated that selumetinib has a low potential to act as an inducer of CYP1A, CYP2C9 and CYP3A, enzymes in vivo. The potential for selumetinib to cause significant drug-drug interactions via the induction of CYP enzymes can be considered unlikely. **UGT enzyme mediated drug interaction potential** A study to investigate the effects of selumetinib on selected UGT enzyme activities (UGT1A1 and UGT2B7) in HLMs was performed. Estradiol 3-glucuronidation was used as a marker for UGT1A1-mediated activity and AZT 5'-glucuronidation for UGT2B7 activity. Following co-incubation with selumetinib at concentrations up to 100 µM, weak inhibition of enzyme activity was observed but IC_{50} values could not be calculated and were therefore reported to be >100 µM. A clinical drug interaction perpetrated through inhibition of UGT enzymes is unlikely. However, the FDA has requested that strong inducers or inhibitors of UGT1A1 are avoided. **Drug transporter interaction potential** In studies using MDCKII cells transfected with MDR1 (P-gp) or BCRP drug efflux transporters, and uptake experiments in HEK-293 cells transfected with OATP1B1 or OATP1B3, selumetinib was shown to be a substrate of P-gp and BCRP but not OATP1B1 and OATP1B3. Membrane vesicles isolated from *Spodoptera frugiperda* (*Sf9*) insect cells transfected with MDR1 were incubated in the presence of the reference substrate verapamil (40 µM) and ATPase activity monitored in the absence and presence of selumetinib. Selumetinib (0 to 100 µM) enhanced MDR1-associated ATPase activity only at the highest concentration tested suggesting that it is not a high affinity substrate for MDR1. Selumetinib is a substrate for BCRP and P-gp (MDR1) but is not a substrate for OATP1B1 or 1B3. In vitro studies suggest selumetinib is an inhibitor of BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2K transporters. Selumetinib was found not to inhibit P-gp or OCT1. Based on EMA criteria, the level of inhibition relative to human dose exposures of 25 mg/m^2, a clinically significant interaction with substrates of the renal uptake transporter OAT3 cannot be excluded.

	However, based on FDA criteria an interaction with OAT3 is unlikely. With reference to the other listed transporters, a clinically meaningful pharmacokinetic drug interaction is unlikely.
6) Pharmacokinetics Summary (preclinical)	The package of work undertaken to understand the ADME properties of selumetinib in relevant nonclinical species, as well as the metabolic fate in humans and the drug interaction potential in clinical use, has been described. Key findings were: • Human clearance is extensively dependent on metabolism through phase 1 oxidation and phase 2 glucuronidation. • The major circulating metabolites of selumetinib in human plasma were glucuronide conjugates with the most abundant identified as an O-glucuronide (M2). • A pharmacologically active metabolite, N-desmethyl selumetinib (M8) present at low levels in human plasma was also identified in mouse and monkey plasma. • Drug related material eliminated in human excreta consisted of parent drug and a number of metabolites, which were mainly present at low levels. Most of the human metabolites were also present in mouse, rat or monkey excreta. Notably a desfluorohydroxy metabolite was observed in rat and possibly monkey but was not present in human. • CYP enzyme mediated metabolism in human in vitro systems was primarily mediated by CYP3A4/5. Significant inhibition or induction of these enzymes by co-administered agents may alter selumetinib pharmacokinetics. • Selumetinib is a weak inhibitor of the CYP enzymes CYP2C9, CYP2D6 and CYP2B6 and is unlikely to perpetrate a clinical drug interaction. Selumetinib is unlikely to act as a CYP inducer. • A clinical drug interaction perpetrated through inhibition of UGT enzymes is unlikely. However, the FDA has requested that strong inducers or inhibitors of UGT1A1 are avoided. • Selumetinib is a substrate for the human drug efflux transporters MDR1 (Pg-P) and BCRP. Selumetinib is also an inhibitor of BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2K transporters. However, a clinically meaningful inhibition of only OAT3 cannot be excluded. Interaction with these other listed transporters is unlikely. The package of work presented is considered appropriate to support the use of selumetinib in the proposed indication.
7) Other Pharmacokinetic Studies	N/A
4. Toxicology:	The nonclinical safety of selumetinib has been evaluated in repeat dose oral toxicity studies of up to 3 months in rats and up to 26 weeks in mice and monkeys; a battery of in vitro and in vivo genetic toxicity and carcinogenicity studies; reproductive toxicology studies and an in vitro phototoxicity assay. Potential genotoxicity of N-desmethyl

	selumetinib and a number of potential mutagenic impurities were also evaluated. The reversibility of selumetinib-related findings was evaluated in 1-month studies in mice, rats and monkeys as well as in the 26-week study in mice. Key findings from these studies are presented below. Selumetinib was administered orally in all toxicology studies as this is the intended clinical route of administration. All the pivotal studies with selumetinib free base or hyd-sulfate used a Captisol® (sulfobutyl ethyl β-cyclodextrin)-based dosing suspension with the exception of the carcinogenicity studies and peri- and postnatal development (PPND) studies (including dose-range finding studies), which used a phosal-based vehicle to avoid the known gastrointestinal effects of Captisol.
1) Single-Dose Toxicity	Administration of selumetinib free base at single oral doses of 0, 30, 100 and 300 mg/kg was well tolerated in rats with no treatment-related findings. The no observable adverse effect level (NOAEL) in the study was 300 mg/kg. Administration of selumetinib free base as 2 single oral doses (BID), approximately 12 hours apart, at dose levels of 0, 10, 30 or 100 mg/kg (total daily doses of 0, 20, 60 or 200 mg/kg/day), was well tolerated in cynomolgus monkeys. Watery-liquid stool was observed in all dose groups, including vehicle control. The use of Captisol as vehicle was considered to be the cause of GI disturbance seen in the vehicle group and resulted in exacerbation of the GI effect (liquid faeces) caused by selumetinib. Transient increases in serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH), with no histopathological correlates, were seen in all dose groups receiving selumetinib. The no observed effect level (NOEL) in the study was 30 mg/kg BID.
2) Repeat-Dose Toxicity	Repeat dose oral toxicity studies of up to 29 days with selumetinib free base were conducted in Sprague Dawley rats and cynomolgus monkeys. Repeat dose oral toxicity studies of 28 days and 26-week durations were also conducted with selumetinib hyd-sulfate in CD-1 mice and cynomolgus monkeys. To support dose selection for carcinogenicity studies, dose setting studies of up to 1 month in CByB6F1 mice and 3 months in rats were conducted with selumetinib hyd-sulfate. Summary of key findings from repeat dose studies conducted using the selumetinib (free base or hyd-sulfate form) in mice, rats and monkeys are presented below. **Repeat-dose toxicity studies in mice** In the 7-day study, dosing of selumetinib hyd-sulfate to mice at doses ≥151 mg/kg BID (total daily doses ≥302 mg/kg/day) was associated with adverse clinical signs and early termination (found dead or killed for human reasons) of animals. The cause of death in these animals was considered to be the erosive and inflammatory changes in the

	gastrointestinal tract and stomach pathology (mineralisation, glandular epithelial degeneration and submucosal oedema). In the 1-month study, dosing of selumetinib hyd-sulfate to mice at a dose of 103 mg/kg BID (total daily dose of 206 mg/kg/day) was not tolerated and resulted in unscheduled termination of several males. As a result, the high dose was reduced to 69 mg/kg BID (total dose of 137 mg/kg/day) on Day 12 and all remaining animals at this dose survived to the scheduled termination. The cause of death in these males, dosed at 103 mg/kg BID, was associated with erosive and inflammatory findings in the GI tract. In surviving animals, dosing of selumetinib hyd-sulfate was associated with adverse clinical signs (≥34 mg/kg BID) and serum chemistry (increases in plasma calcium and inorganic phosphate, and a decrease in albumin) changes (69 mg/kg BID). Microscopic evaluation showed dose dependent mineralisation in various tissues (cornea, kidney, liver, myocardium and skeletal muscle) at ≥11 mg/kg BID and erosive and inflammatory changes in the GI tract at 69 mg/kg BID. Additional microscopic findings in the 103/69 mg/kg BID group included bone marrow hypocellularity, increased extamedullary haematopoiesis in spleen (EMH) and inflammatory cell infiltration of portal area in the liver. At the end of 4 week recovery period, similar histopathological findings were still present but at a reduced incidence and/or severity compared to main test animals. In the 26-week study, administration of selumetinib hyd-sulfate to mice at 20 mg/kg BID (total dose of 40 mg/kg/day) was not tolerated and resulted in the early deaths or premature termination of most males in Weeks 8 to 16 of treatment. The cause of death in these males was due to vascular engorgement of the corpus cavernosum of the bulbocavernosus muscle resulting in urinary tract obstruction. Premature deaths (Weeks 11 to 25) associated with marked inflammatory changes in the large intestine also occurred in animals dosed at 20 mg/kg BID. In surviving females, dosing at 20 mg/kg BID for 26 weeks was associated with reduced bodyweight gain, and changes in haematology and serum chemistry profiles. Histopathological changes included moderate to marked inflammatory changes in the GI tract with secondary changes in lymphoreticular system. Minimal to slight inflammation with hyperplasia was observed in the GI tract at ≥1 mg/kg BID. Multifocal mineralisation was recorded in the liver of a few males (20 mg/kg BID). To support dose selection for a 6 month carcinogenicity assessment in CByB6F1 rasH2 transgenic mice, selumetinib hyd-sulfate was evaluated in MTD/DRF and 1-month studies in CByB6F1 hybrid mice (non-transgenic litter mates). In the MTD phase, selumetinib up to 350 mg/kg BID was well tolerated in mice. In the DRF phase, twice daily administration of selumetinib (150 mg/kg BID) was not tolerated and was associated with clinical signs, adverse effects on body weight and early decedents.

	In the 1-month dose setting toxicity study, CByB6F1 hybrid mice were dosed by oral gavage at dose levels of 25, 37.5 or 50 mg/kg BID (total doses of 50, 75 or 100 mg/kg/day) for males and 50, 75 or 100 mg/kg BID (total doses of 100, 150 or 200 mg/kg/day) for females. Selumetinib at 100 mg/kg BID in females was associated with clinical signs and lower body weights. The GI was the main target organ identified microscopically in both sexes. Test article-related microscopic effects included erosion/ulceration in the non-glandular mucosa of the stomach, in the caecum and colon in males (≥37.5 mg/kg BID) and females (≥50 mg/kg BID). **Repeat dose toxicity studies in rats** In the 29-day repeat dose study, once daily oral administration of selumetinib free base to rats was associated with soft faeces in all males given selumetinib (≥10 mg/kg/day) and in females at doses ≥30 mg/kg/day. The GI effect in these animals was not associated with any microscopic findings and showed complete reversibility at the end of the recovery period. Soft tissue mineralisation that correlated with changes in serum inorganic phosphate, albumin and/or calcium were also noted in this study. Dose-dependent gastric mucosal mineralisation was observed in males at all dose levels (≥10 mg/kg/day) and in females dosed at ≥30 mg/kg/day following 29-day repeat dosing. Gastric mucosal mineralisation was still apparent at the end of the recovery period. Skin findings were observed in the 14-day and 3-month dose setting studies with selumetinib hyd-sulfate conducted to support dose selection for the 2-year rat carcinogenicity study. In the 14-day DRF study, skin lesions (scabs on both dorsal and ventral areas) were noted in females (≥25 mg/kg/day) only. In the 3-month study, clinical observations of skin lesions and/or scabs resulted in early termination of males dosed at 20 mg/kg/day and females dosed at ≥25 mg/kg/day on Days 26 or 30 in the study and necessitated addition of two lower dose groups (1 or 2.5 mg/kg/day males and 2.5 or 5 mg/kg/day females) to the study. Skin lesions and scabs were still apparent at the end of the 3-month dosing period in females at ≥2.5 mg/kg/day and in males at ≥5 mg/kg/day. The incidence and severity of the skin lesions/scabs increased with increasing dose and correlated microscopically with skin ulceration observed in a small number of males (≥5 mg/kg/day) and females (≥2.5 mg/kg/day). In the 3-month dose setting study with selumetinib hyd-sulfate, soft tissue mineralisation was noted in a variety of tissues including kidney, stomach, liver, heart, tongue and lung in early decedents. Mineralisation was present at the end of 3-month dosing period in male (≥1 mg/kg/day) and female (≥2.5 mg/kg/day) rats but was observed in fewer tissues compared to the animals euthanised on Days 26/30. Increases in serum phosphorus and decreases in serum albumin were noted in both studies. Physeal dysplasia of the femur and decreased cellularity of femoral bone marrow was noted in the male (20 mg/kg/day) and female (25 or 50 mg/kg/day) rats terminated

	early on Days 26 or 30 in this study. At the end of the study, microscopic findings in bone marrow (physeal dysplasia) were noted in males dosed at 10 mg/kg/day. **Repeat dose toxicity studies in cynomolgus monkeys** Twice daily administration of selumetinib free base to cynomolgus monkeys for 29 days produced persistent watery-liquid stools at all dose levels (≥3 mg/kg BID). Test article-related findings were largely secondary to the persistent watery-liquid stools and included dehydration and the associated changes in the serum chemistry parameters (≥10 mg/kg BID). Secondary renal histological changes associated with more severe dehydration were seen in animals at 30 mg/kg BID and resulted in early termination of one male in this dose group on Day 29 due to moribund condition. All changes were resolved in the remaining monkeys at the end of a 4-Week recovery period. Administration of selumetinib hyd-sulfate in MTD study at 15 mg/kg BID (30 mg/kg/day total) was not tolerated and resulted in abdominal discomfort, persistent loose/liquid/red stained faeces, red anal discharge, dehydration and bodyweight loss, haematological changes in all animals and early termination of 1 male for humane reasons. Lower dose levels of 0, 1.5, 5 or 7.5 mg/kg BID (0, 3, 10 and 15 mg/kg/day total dose) and 0, 0.5, 1.5 or 4 mg/kg BID (0, 1, 3 and 8 mg/kg/day total dose) were evaluated in the 28-day and 26-week repeat dose studies, respectively. The predominant findings seen in the 28-day study (≥5 mg/kg BID) and 26-week study (≥1.5 mg/kg BID) were loose faeces which progressed into liquid faeces as treatment continued and which, at the high dose level, was associated with signs of dehydration. There were no correlating microscopic findings in either the 28-day or 26-week repeat dose studies. There was evidence of recovery from the GI (liquid faeces) and associated secondary changes at the end of a 28-day treatment free period. **Toxicokinetics** A comprehensive discussion on toxicokinetics is provided in Section 2 Absorption & Pharmacokinetics of this table.
3) Genotoxicity: in vitro	Selumetinib showed no evidence of mutagenicity in the Ames bacterial mutation tests or genotoxicity in the L5178Y *tk* mouse lymphoma assay, in the presence or absence of hepatic metabolic activation system (S9). Selumetinib induced micronuclei in the bone marrow of CD-1 mice following oral administration for 2 days at doses ≥121 mg/kg/day with a confirmed NOEL of 24 mg/kg/day. Centromeric staining demonstrated that the induced micronuclei were a consequence of aneugenicity, consistent with the primary pharmacology of selumetinib.
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	N/A

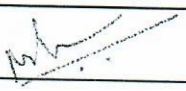
4) Carcinogenicity:	Carcinogenicity of selumetinib hyd-sulfate has been evaluated in a 6-month study in CByB6F1 transgenic (Tg) rasH2 mice and in a 2-year study in Han Wistar rats. Dose levels in the pivotal carcinogenicity studies were selected based on dose setting studies of up to 1-month in CByB6F1 mice and up to 3 months in Han Wistar rats. Carcinogenicity studies were conducted using selumetinib hyd-sulfate formulated in a vehicle containing 10% ethanol, 30% PEG 400 and 60% Phosal 50 PG.
Long-term studies	**Two-year carcinogenicity study in rats with selumetinib hyd-sulfate** Three groups of Han Wistar CRL:WI(Han) rats, each consisting of 50 males and 50 females, received selumetinib orally once daily for 2 years. The dose levels for male animals were 0.25, 0.8, or 2.5 mg/kg/day and dose levels for females were 0.1, 0.3, or 1 mg/kg/day. Two control groups were dosed with either Milli-Q water or the vehicle. Systemic exposure to selumetinib was demonstrated in all animals dosed with selumetinib hyd-sulfate. There were no statistically significant differences in mortality between any of the groups and the vehicle control. Administration of selumetinib was not associated with any increase in the incidence of palpable masses. In general, administration of selumetinib hyd-sulfate by oral gavage once daily for up to 104 weeks to male and female rats was well tolerated. Selumetinib-related clinical observations were limited to dose-dependent skin scabs and fur staining (yellow) in males and females at all dose levels. Selumetinib was not associated with any neoplastic or pre-neoplastic findings at any dose level. The only selumetinib-related histopathology findings were sporadic incidences of skin erosions/ulcers which were present at higher incidence and severity in males at ≥0.8 mg/kg/day and at higher severity in females at 1 mg/kg/day and a higher incidence of erythrophagocytosis/erythrocytosis in the mesenteric lymph node of males at 2.5 mg/kg/day when compared other groups (including controls). In conclusion, selumetinib was considered not to be carcinogenic in Han Wistar rats.
Short- or medium-term studies	**A 6 Month carcinogenicity study in CByB6F1 rasH2 transgenic mice with selumetinib hyd-sulfate** Three groups of male and female CByB6F1/Tg rasH2 hemizygous mice were dosed with selumetinib hyd-sulfate by oral gavage at dose levels of 3, 8, or 25/15 mg/kg BID (a total dose level of 6, 16, or 50/30 mg/kg/day). The 25 mg/kg BID level was reduced to 15 mg/kg BID (30 mg/kg/day) beginning on Week 19 (Day 130) due to mortality, clinical observations, and body weight loss occurring from Week 16. Controls included separate water and vehicle groups as well as a positive control group dosed intraperitoneally with 7.5 mg/mL N-Nitrosomethylurea (NMU) on Day 1 only. There were no statistically significant differences in survival in main study males and females given selumetinib hyd-sulfate. However, there were additional early

	mortality in the 25 mg/kg BID TK mice (3 male and 1 female) indicating that this dose was not tolerated. Therefore, the dose level was reduced to 15 mg/kg BID for the remainder of the study, which was tolerated through to study termination. All animals dosed with selumetinib were exposed to selumetinib and N-desmethyl selumetinib in this study. Non-neoplastic microscopic findings related to selumetinib administration were noted in the cecum (crypt hyperplasia in males and females administered ≥8 mg/kg BID); colon (crypt hyperplasia in males administered ≥3 mg/kg BID and females administered 25/15 mg/kg BID and diverticulum in males and females administered 25/15 mg/kg BID); and spleen (increased pigmented macrophages females administered ≥3 mg/kg BID). There were no test article-related gross pathology or neoplastic histopathological findings at any dose. Selumetinib was therefore considered not to be carcinogenic in CByB6F1/Tg rasH2 transgenic mice.
Additional studies	**8466469: AZ11129886: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535 and TA1537 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM101)** AZ11129886 was tested in this study under GLP conditions in four histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535 and TA1537) and one tryptophan requiring strain of Escherichia coli(WP2 uvrA/pKM101). Treatments were conducted at concentrations up to 5000 µg/plate (the maximum recommended concentration according to current regulatory guidelines), and in the absence and in the presence of a rat liver metabolic activation system (S-9). AZ11129886 was not mutagenic when tested under the conditions used in this assay.
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	An assessment of male fertility was included in the 26-week mouse study. Following dosing with selumetinib hyd-sulfate for 10 weeks at dose levels of 0, 1, 5 or 20 mg/kg BID (total doses of 0, 2, 10 and 40 mg/kg/day), male mice were paired with untreated females to assess male mating performance and fertility. The NOEL for effects on male mating performance and fertility was 20 mg/kg BID. The effects of selumetinib hyd-sulfate were assessed on female fertility and reproductive processes following oral gavage administration to female mice (22 females/group) at dose levels of 0, 2.5, 12.5 or 37.5 mg/kg BID (total doses of 0, 5, 25 and 75 mg/kg/day) for 14 days prior to pairing, through pairing and until Gestation Day (GD) 6 post-coitum. Reproductive performance was also evaluated, after a 21 day non-dosing period, in 12 females at 0 or 37.5 mg/kg BID. Selumetinib had minimal maternal toxicity at ≥12.5 mg/kg BID and did not adversely affect mating performance and fertility at 37.5 mg/kg BID. There was a small, but statistically significant, reduction in the number of live embryos at ≥12.5 mg/kg BID, but not in a dose-related manner. No effects on embryonic survival were observed following a

	21 day recovery period. The NOAEL for both maternal toxicity and reproductive performance was considered to be 2.5 mg/kg BID (total dose 5 mg/kg/day). A dose-range finding embryofetal development (EFD) study in mated female CD-1 mice (10/group) was conducted to establish dose levels for a pivotal EFD study. Selumetinib was given to mice at 0, 2.5, 12.5, 37.5 or 75 mg/kg BID (total doses of 0, 5, 25, 75 or 150 mg/kg/day) during the period of organogenesis (Day 6 to 16 of post coitum). Selumetinib dosing up to 75 mg/kg BID was well tolerated with no evidence of maternal toxicity but caused embryolethality, reductions in mean fetal weights, fetal malformations including open eye, incomplete closure of the abdominal wall or cleft palate at ≥12.5 mg/kg BID. The NOEL for embryo-fetal survival and development in this study was 2.5 mg/kg BID. In the pivotal EFD study, selumetinib hyd-sulfate was administered to mated female mice (22/group) at dose levels of 0, 2.5 or 37.5 mg/kg BID during organogenesis (GD 6 to 16 of post-coitum). Administration at 37.5 mg/kg BID resulted in a reduction in the number of live fetuses and an increase in the occurrence of open eye and cleft palate. Fetal weight and litter weight were reduced at the high dose level. The NOAEL for maternal toxicity, fetal abnormalities and variants was 2.5 mg/kg BID. In a dose-range finding peri- and post-natal development study, mated CD-1 mice (8/group) were dosed at 0, 5, 12.5, 25, 40 or 75 mg/kg BID (total doses of 0, 10, 25, 50, 80 or 150 mg/kg/day) on GD 6 to Lactation Day (LD) 15. Another group was dosed at 75 mg/kg BID (150 mg/kg/day) from GD 15 to LD 15. Surviving F0 generation female mice and their litters were killed on LD 15. Administration of selumetinib at ≥40 mg/kg BID was associated with clinical signs; animals which exhibited clinical signs did not deliver a litter. Lower maternal body weight gain was observed at ≥5 mg/kg BID. Embryofetal death including total litter loss (≥25 mg/kg BID); decreased offspring viability (≥25 mg/kg BID); decreases in pup weight (≥12.5 mg/kg BID) were noted in this study. Selumetinib-related adverse clinical signs noted in the F1 generation pups during the postpartum period were generally associated with the decreased viability at ≥12.5 mg/kg BID. Other changes observed in the offspring attributed to selumetinib included lenticular opacities, open eyes, cleft palate or inward rotation of the hindlimbs at ≥12.5 mg/kg BID. Based on the results of this study, selumetinib doses of 0.5, 2 and 7.5 mg/kg BID were selected for further evaluation in the definitive peri- and postnatal development study in mice. In the definitive peri- and postnatal development study, groups of 25 mated female CD1 mice (F0) were administered selumetinib hyd-sulfate or vehicle at doses of 0, 0.5, 2, or 7.5 mg/kg BID (total doses of 0, 1, 4, and 15 mg/kg/day). Dosing in pregnant mice started on GD 6 and continued through to LD 20 (mice that delivered a litter) or to GD 22 (mice that did not deliver a litter). Administration of selumetinib to pregnant mice from GD 6 through to LD 20 resulted in reduced pup body weights, and fewer pups met the pupil constriction criterion on

	Day 21 post-partum at 7.5 mg/kg BID. The incidence of malformations (open eye(s) and cleft palate) was increased at all dose levels and therefore a NOAEL could not be established.
Fertility and early embryonic development	Selumetinib demonstrated potential to harm embryo-fetal development and survival in mice. An embryo-fetal development toxicity study in a second non-rodent species was not conducted. Women of child bearing potential (WOCB) will be advised to used effective contraceptive methods.
Embryotoxicity	See 'Fertility and early embryonic development' in table above.
Prenatal and postnatal toxicity	See 'Fertility and early embryonic development' in table above.
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	Specific juvenile toxicity studies have not been conducted with selumetinib. The findings identified in the completed non-clinical safety studies are considered of potential relevance to paediatric patients and are both monitorable and manageable in this patient population.
6) Local Tolerance	Local tolerance studies have not been conducted as the oral route is the clinical route of administration for selumetinib.
7) Additional Toxicity Studies:	N/A
Antigenicity (production of antibodies)	Antigenicity studies have not been conducted because there was no evidence of immunological effects of selumetinib in repeat dose toxicity studies or in clinical trials.
Immunotoxicity	Immunotoxicity studies have not been conducted because there was no evidence of immunological effects of selumetinib in repeat dose toxicity studies or in clinical trials.
Mechanistic studies	Mechanistic studies have not been conducted, as the principle nonclinical findings observed are considered to be related to the pharmacology of selumetinib.
Dependence	Dependence studies have not been conducted because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies, or in clinical trials.
Metabolites toxicity	N-desmethyl selumetinib was not mutagenic in the Ames bacterial assay and was not genotoxic in a mouse lymphoma L5178Y *tk* assay in the presence and absence of S9 metabolic activation.
Impurities toxicity	AZ11910553 (also known as selumetinib side chain sulfate) is a process intermediate, and a hydrolytic degradation product of, selumetinib hyd-sulfate drug product. When tested in an in vitro bacterial mutation test (Ames), evidence of mutagenic potential in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 in the presence of rat liver metabolic activation system (S9) was observed. An investigative Ames assay to this positive mutagenic effect was conducted using 3 histidine requiring strains of *S. typhimurium*, TA1535, TA1535NR and YG7127, in the absence and presence of rat S9. The YG7127 strain is a knock out of the nitroreductase enzyme in TA1535 strain and was included to determine if the positive result in TA1535 strain was bacterial specific. The YG7127 strain was negative in this study whereas the TA1535 and T1535NR strains retained a positive signal,

	indicating a nitro reductase enzyme was responsible for the signal seen. Therefore, AZ11910553 is considered to be non-mutagenic as the positive mutagenic finding is not relevant to mammalian cells. AZ11910553 did not induce micronuclei in cultured L5178Y cells following treatment in the absence and presence of S9 at concentrations of up to 1 mM, the maximum recommended concentration for in vitro micronucleus assays. Selumetinib AFBI ester, a starting material in the manufacturing of selumetinib hyd-sulfate, was evaluated in an Ames test in the presence and absence of S9 and was shown to induce significant increases in the number of revertant colonies in *S. typhimurium* strain TA98 in the presence of S9 mix. Selumetinib DAFN ester (methyl 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitro-benzoate) and AZ11129886 (4-bromo-2 chloroaniline) impurities have been assessed in in vitro bacterial mutation test and shown to be non-mutagenic. The level of mutagenic or potentially mutagenic impurities are controlled in the manufacturing process in accordance with ICH M7(R1).
Other	**Phototoxicity** Phototoxicity of selumetinib hyd-sulfate was evaluated in an in vitro neutral red uptake assay in Balb/c 3T3 fibroblast at 0.316, 1.0, 3.16, 10.0, 31.6, 100.0, 316.0 and 1000 µg/mL concentrations. Selumetinib was not phototoxic at 100 µg/mL, the highest recommended concentration by ICH S10 guideline (Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals, 2013). At concentrations ≥316 µg/mL, selumetinib absorbed light in the UV range for phototoxicity and showed enhanced cytotoxicity in the presence of UV light in the 3T3 neutral red uptake assay.
5. Preclinical study conclusions	**Toxicology Summary** The nonclinical safety profile of selumetinib was consistent with the expected primary pharmacology of this class of drugs. The main target organs were the skin, GI tract and bone. Soft tissue mineralisation was noted in a number of organs in rodents. All findings, with the exception of the soft tissue mineralisation, showed evidence of reversibility. Target organ toxicity occurred at exposures similar to or greater than the clinical exposure at 25 mg/m^2 BID. Selumetinib showed no evidence of genotoxicity in vitro in bacteria or mammalian cells, but induced micronuclei in the bone marrow of mice in vivo, considered to be a consequence of aneugenicity. Selumetinib showed no evidence of carcinogenicity in 6-month CByB6F1/Tg rasH2 transgenic mouse and 2-year Han Wistar rat studies. Selumetinib had no effect on male or female fertility in mice but showed potential for adverse effects on embryofetal survival and

	development at an exposure below the clinical exposure at 25 mg/m^2 BID. In conclusion, the nonclinical safety profile of selumetinib supports the use of selumetinib for the proposed indication. **Conclusion** This program of nonclinical studies supports the use of selumetinib in the proposed indication.
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) PRAMOD JOSHI (full name)

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	КОСЕЛУҐО (KOSELUGO®) (Міжнародна непатентована назва (МНН): селуметиніб)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) обмеженого застосування (препарат-сирота). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина.
2) проведені дослідження	так X ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Селуметиніб (раніше відомий як AZD6244, ARRY-142886 і AZ12252244) — це потужний, селективний, пероральний інгібітор кіназ мітоген-активованої протеїнкінази 1 і 2 (MEK1 і 2 або MAP2K1 і MAP2K2) який не є конкурентним щодо аденозинтрифосфату (АТФ).
1) первинна фармакодинаміка	Існує визнана потреба в безпечних та ефективних ліках для пацієнтів з нейрофіброматозом типу 1 (НФ1). Це особливо необхідно для тих, хто має значні клінічні прояви через ріст пухлин, включаючи плексиформні нейрофіброми (ПН). Пухлини ПН призводять до значних клінічних проявів (біль, фізична та функціональна дисфункція та спотворення), які впливають на життя пацієнтів з НФ1 з самого раннього віку. Крім того, пухлини НФ1 можуть призводити до небезпечних для життя станів через локалізацію цих пухлин або злоякісну трансформацію. Причинною генетичною подією при НФ1 є втрата гена-онкосупресора NF1, що кодує білок нейрофібромін 1, який містить домен, пов'язаний з білком, що активує (GAP) (GRD), нормальна функція якого полягає в сприянні інактивації білків RAS за допомогою посилення його ГТФазної активності. Тому НФ1 вважається захворюванням з порушеною регуляцією активності білків RAS і тому активується шлях RAF-MEK-ERK. Це дає обґрунтування для здійснення потужного та селективного інгібування цього шляху шляхом використання інгібітора MEK як потенційного терапевтичного підходу для пацієнтів з НФ1. Селуметиніб був розроблений як селективний, перорально біодоступний інгібітор MEK1/2, який не конкурував з АТФ і мав покращені фізичні властивості порівняно з першим у своєму класі інгібітором MEK, що надійшли в клінічні випробування, CI-1040. Синтез селуметинібу та його властивостей як інгібітора MEK описані в наведеному нижче патенті (селуметиніб — це сполука 29c). Послідовність та структури MEK1 і MEK2 у високому ступені гомологічні. Зв'язувальна кишеня для селуметинібу та споріднених інгібіторів MEK розташована в ділянці низької ідентичності послідовностей з іншими протеїнтирозинкіназами. Це узгоджується з високою селективністю цього класу інгібіторів MEK для MEK1/2 у порівнянні з іншими протеїнкіназами

Переклад вірно
Бакун А.О.
Фахівець з регуляторних питань
30.05. 2025 р.

Селуметиніб є потужним, селективним і неконкурентним АТФ інгібітором MEK1 та MEK2. Це було продемонстровано за допомогою ферментних аналізів in vitro. Селуметиніб інгібував мутаційно активований людський рекомбінантний MEK1 у радіометричному аналізі із середнім значенням IC_{50} 15,3 нМ, і було показано, що інгібування не конкурує з АТФ. Ефективність у цьому ферментному аналізі подібна до ефективності, з якою селуметиніб інгібував сигналізацію RAF-MEK-ERK в панелі ліній пухлинних клітин (IC_{50} <10 нМ у більшості протестованих ліній клітин). В іншому ферментному аналізі, де повнорозмірні активовані MEK1 або 2 дикого типу використовуються для фосфорилювання неактивного ERK2, селуметиніб демонструє подібну ефективність проти обох ізоформ MEK в діапазоні IC_{50} від 200 до 400 нМ. На відміну від своєї активності проти MEK, селуметиніб неактивний або лише мінімально активний проти панелі інших кіназ і в клітинних аналізах не інгібує інші сигнальні шляхи через кінази ERK5, mTOR, jnk або p38 у концентраціях до 10 мкМ. При тестуванні на панелі ліній пухлинних клітин більшість ліній клітин, класифікованих як чутливі до селуметинібу, мають мутацію гена BRAF або RAS або іншим чином активовані для сигналізації RAF-MEK-ERK.

Ефективність метаболітів N-десметилу та аміду селуметинібу була досліджена у радіометричному аналізі мутаційно активованого людського рекомбінантного MEK1, який дав значення IC_{50} 7 і 272 нМ відповідно. Метаболіти також були випробувані в клітинних аналізах із використанням панелі ліній пухлинних клітин. Метаболіт N-десметил приблизно в 3–5 разів ефективніший, ніж селуметиніб, в інгібуванні фосфорилювання ERK в лініях пухлинних клітин (в діапазоні від 2,93 до 4,54 раза ефективніше), амідний метаболіт до 50 разів менш ефективний, ніж селуметиніб в тому ж аналізі. Таким чином, метаболіт N-десметил, але не амід може, залежно від досягнутої експозиції в плазмі, сприяти інгібуванню сигналізації RAF-MEK-ERK і протипухлинної ефективності, що спостерігається в доклінічних фармакологічних дослідженнях.

Селуметиніб був оцінений у доклінічних моделях in vivo для встановлення дозозалежної фармакодинамічної активності та протипухлинної ефективності з використанням ксенотрансплантатів пухлин людини та протипухлинної ефективності у мишачих моделях нейрофіброми типу 1. Використовуючи ксенотрансплантат Calu-6 людської пухлини недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з мутацією гена KRAS, вирощений підшкірно у мишей, дослідження залежності доза-ефект визначило, що 0,75 мг/кг 2 р/д була мінімальною дозою, яка давала статистично значуще інгібування росту пухлини. У тій же моделі селуметиніб продемонстрував залежне від часу та дози інгібування фосфорилювання ERK в пухлині після застосування діапазону одноразових пероральних введень, включаючи ті, що генерують клінічно значущі рівні препарату в плазмі. У дозах, що генерують клінічно значущі експозиції, максимальне інгібування фосфорилювання ERK коливалося в межах від 40 до 80 %.

Наявність моделей генетично модифікованих мишей, які відтворюють як генотип, і фенотип людської нейрофіброми, дозволило оцінити потенційні терапевтичні засоби для лікування ПН. В останньому дослідженні було визначено середню кількість генетичних альтерацій, присутніх у людській плексиформній нейрофібромі, яка становила одна альтерація — втрата самого гена NF1, тому ці моделі генетично модифікованих мишей з делецією гена NF1 у шванівських клітинах, відтворюють генотип людської НФ1. Ці моделі вважаються такими, що

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.05 2025 р.

	мають високу трансляційну значущість (Примітка перекладача: здатність співвідносити систему тварини з системою людини) і показали як позитивну, так і негативну прогностичну цінність. Три препарати були оцінені в доклінічних дослідженнях, які були позитивними з погляду терапії та були переведені на етап клінічних випробувань. Ці препарати включають іматиніб (Глівек), селуметиніб та інгібітор мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR) еверолімус. Іматиніб був першим препаратом, який використовувався при опосередкованій НФ1 ПН, котрий, як було виявлено, призвів до часткового зменшення ПН як у мишачій моделі, так і у пацієнтів. Крім доклінічних моделей, що передбачають біологічну активність у пацієнтів-людей, модель також є передбачуваною для виявлення препаратів, які не зменшують пухлини в людей. Повідомлялося, що інгібітор mTOR еверолімус не призвів до зменшення пухлини у цій доклінічній моделі. Це було згодом підтверджено у випробуванні в консорціумі Міністерства оборони з іншим інгібітором mTOR (сиролімусом), яке не показало значущого зменшення розміру пухлини та помірне збільшення часу до прогресування. Ці моделі використовувалися для доклінічної оцінки ефективності селуметинібу в інгібуванні утворення, розміру та росту нейрофіброми. У двох окремих дослідженнях з використанням різних моделей мишей, у яких делеції в гені NF1 у попередниках шваннівських клітин призводить до утворення нейрофіброми, було показано, що пероральне дозування селуметинібу інгібує фосфорилювання ERK у пухлинах, зменшує кількість і розмір пухлин. Важливо відзначити, що кількісна оцінка ступеня інгібування фосфорилювання ERK в пухлинах, що спостерігається через 2 години після введення дози, показала зниження фосфорилювання ERK на 40–60 % і припускає, що повне інгібування фосфорилювання ERK не потрібно для інгібування утворення та росту нейрофіброми. Ми відзначили, що вплив селуметинібу в ефективних дозах у мишачих моделях вищий, ніж спостерігається в терапевтичній дозі в дітей, і дійшли висновку, що, хоча ефективність у мишачих моделях та в дітей якісно подібна, з погляду пов'язаного з ефективністю впливу, нейрофіброма людини, імовірно, демонструє більшу чутливість до інгібування MEK.
2) вторинна фармакодинаміка	Селуметиніб і N-десметилселуметиніб були випробувані в концентрації 10 мкМ в панелі in vitro радіолігандних та ферментних аналізів, що охоплюють широкий спектр молекулярних мішеней. Не було виявлено жодної мішені, яка б вважалася фармакологічно значущою при терапевтичних рівнях експозиції селуметинібу або N-десметилселуметинібу в плазмі крові людини.
3) фармакологія безпеки	Була проведена серія досліджень фармакології безпеки, що відповідають Належній лабораторній практиці (GLP), з селуметинібом (вільна основа) для вивчення потенційного впливу на центральну нервову, дихальну та шлунково-кишкову системи у щурів, in vitro аналіз hERG та серцево-судинну систему в карликових свиней. Крім того, N-десметилселуметиніб також був досліджений in vitro на активність hERG у тесті, що не відповідає GLP. Селуметиніб та N-десметилселуметиніб не інгібували струм калієвих каналів hERG у концентраціях до 10 мкМ та 100 мкМ відповідно. Ці максимальні тестові концентрації щонайменше у 390 разів перевищують C_{max} у плазмі крові незв'язаного селуметинібу (11,69 нг/мл ≡ 0,026 мкМ) та N-десметилселуметинібу (1,13 нг/мл ≡ 0,003 мкМ) при рекомендованій клінічній дозі селуметинібу 25 мг/м^2 2 р/д.

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

	Пероральне введення вільної основи селуметинібу в дозах до 30 мг/кг 2 р/д (приблизно у 2 рази вище за клінічну C_{max} незв'язаного селуметинібу при дозі 25 мг/м^2 2 р/д) незнерухомленим карликовим свиням, що перебували у свідомості не вплинуло на артеріальний тиск (середній, систолічний та діастолічний), частоту серцевих скорочень або параметрів ЕКГ, включаючи скоригований інтервал QT (QTc). Не було жодних очевидних пов'язаних із лікуванням ефектів на ЕКГ у дослідженнях токсичності на яванських макаках. Одноразові пероральні дози до 100 мг/кг вільної основи селуметинібу не мали несприятливого впливу на температуру тіла або на неврологічні або поведінкові показники в щурів протягом 24 годин після введення дози. У щурів одноразового введення дози селуметинібу було пов'язане зі спостереженням подразнення шлунка при дозах 30 та 100 мг/кг, проте жодних гістопатологічних доказів подразнення шлунка не спостерігалося у 29-денному дослідженні токсичності в щурів при цих рівнях доз. У мишей спостерігалася ерозія/виразка у незалозистій слизовій оболонці шлунка. Одноразове пероральне введення вільної основи селуметинібу в дозах до 100 мг/кг не впливало на дихальний об'єм, частоту дихання, динамічну податливість легень або хвилинний об'єм у анестезованих щурів. Опір дихальних шляхів був трохи збільшений (на 18 % вище за вихідний рівень) через 2 години після введення дози тільки в групі з дозуванням 100 мг/кг. У 29-денному дослідженні токсичності на щурах, при цьому рівні дозування не спостерігалося жодних респіраторних аномалій. Концентрації селуметинібу в плазмі крові (C_{max}) не вимірювалися в дослідженнях фармакології безпеки на щурах, але, як очікується, є приблизно такими, як у самців у 29-денному дослідженні токсичності на 1-й день. Таким чином, C_{max} незв'язаного (72 нг/мл) селуметинібу в дозі 100 мг/кг у щурів була приблизно в 6 разів вищою, ніж клінічна Cmax незв'язаного селуметинібу при дозі 25 мг/м^2 2 р/д.
4) фармакодинамічні взаємодії	Н/З
3. Фармакокінетика	Доклінічні дослідження ADME (всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення) проводилися на тих же біологічних видах і штамах, які використовувалися у фармакологічних та токсикологічних дослідженнях для підтримки розробки селуметинібу. Селуметиніб має принаймні два фармакологічно активні другорядні метаболіти, які були ідентифіковані в ході доклінічної розробки: N-десметилселуметиніб (фармакологічна активність до 5 разів вища, ніж у вихідної речовини) та амід селуметинібу (фармакологічна активність до 50 разів нижча, ніж у вихідної речовини), які також були досліджені в деяких дослідженнях ADME. Розподіл селуметинібу в тканинах було досліджено на білих і пігментованих щурах методом кількісної авторадіографії всього тіла (QWBA). Дослідження in vitro проводилися на ізольованих тканинах людини та в тканинах тварин або комах, які експресували специфічні людські білки метаболізму лікарських засобів та транспорту. Селуметиніб у вигляді вільної основи, а потім у вигляді гідросульфатної солі використовувався в дослідженнях розподілу та токсикокінетики; пероральні дози вводили через зонд у відповідних лікарських формах і відповідно до правил GLP, де це було необхідно.
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	У багатокомпонентних аналітичних методах, використаних для аналізу селуметинібу та його метаболітів N-десметилу й аміду (AZ12442942 та AZ12791138 відповідно) у доклінічних фармакокінетичних та опорних токсикологічних дослідженнях, застосовували рідинну хроматографію з мас-спектрометрією (РХ-МС)/мас-спектрометрію (МС). Токсикокінетичний біоаналіз проводився з допомогою валідованих аналізів. Зразки селуметинібу, N-десметилселуметинібу та аміду селуметинібу в плазмі мишей, щурів і макак виявилися стабільними

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09 2025 р.

	протягом необхідного періоду зберігання та під час аналізу. Усі біоаналізи відповідали критеріям валідації та кваліфікації, застосовним на момент дослідження.
2) всмоктування	**Всмоктування та фармакокінетика** У доклінічних дослідженнях розробки використовувалися дві форми селуметинібу; початкові дослідження проводилися з використанням вільної основи селуметинібу, яка пізніше була замінена на селуметинібу гідросульфат. Всмоктування вільної основи селуметинібу було від помірного до високого при низьких дозах у щурів і макак, з доказами насичуваного всмоктування в мишей, щурів і макак. Однак експозиція солі селуметинібу гідросульфату збільшувалася приблизно пропорційно дозі у мишей і макак, що дозволило досягти вищих експозицій. Отже, сольовій формі було віддано перевагу для подальших досліджень і вона є формою, яка використовується в клінічних випробуваннях. У дослідженнях токсичності на щурах і макаках протягом 1 місяця, проведених з використанням вільної основи селуметинібу, не спостерігалося кумуляції селуметинібу при багаторазовому введенні за будь-якого рівня доз від 10 до 100 мг/кг і від 3 до 30 мг/кг відповідно. В обох видів тварин збільшення експозиції було менш пропорційним зі збільшенням дози. Це, ймовірно, є відображенням дозозалежного всмоктування через обмежену розчинність вільної основи селуметинібу. Експозиція, як правило, була вищою в самиць щурів у порівнянні з самцями, що показує статеві відмінності в цього виду. Експозиція селуметинібу та його метаболіту N-десметилу в плазмі крові в самців мишей, які отримували одноразові пероральні дози вільної основи селуметинібу, збільшувалася менш пропорційно при дозах від 50 до 160 мг/кг (приблизно в 1,5–2 рази) і лише мінімально зростала при дозі від 160 до 500 мг/кг. Загалом, Cmax для метаболіту N-десметилу наставала пізніше, ніж для селуметинібу, що вказує на те, що він є похідним вихідного препарату, і становила від 8 до 18 % від значень для селуметинібу у відповідних дозах. Концентрація під кривою концентрація/час (AUC) для цього метаболіту також становила від 8 до 14 % від значень для селуметинібу. У мишей, яким 2 р/д вводили селуметинібу гідросульфат в загальній дозі близько 23–206 мг/кг/добу у 1-місячних дослідженнях токсичності, кумуляція селуметинібу не спостерігалася, а $AUC_{(0–12)}$ збільшувалася приблизно пропорційно дозі. Середні (самці та самиці) рівні в плазмі (C_{max} та $AUC_{(0–12)}$) N-десметилселуметинібу становили від 2 до 12 % від рівнів для селуметинібу при всіх групах доз, і були отримані докази того, що експозиція метаболіту знижувалася при багаторазовому введенні. Це спостереження також було зроблено у 26-тижневому дослідженні токсичності на мишах, де рівні N-десметилселуметинібу в плазмі становили від 3 до 20 % від рівнів для селуметинібу, а при високому рівні дозування в самців і самиць були отримані докази зниження концентрацій N-десметилселуметинібу після 1 дня, що призвело до нижчих часток N-десметилселуметинібу порівняно з селуметинібом. Період напіввиведення в мишей цього метаболіту становив від 2,9 до 7,1 години, подібно до селуметинібу, що призвело до відсутності кумуляції метаболіту у мишей. Токсикокінетичні дані 26-тижневого дослідження на мишах, проведеного з селуметинібу гідросульфатом, узгоджуються з даними, отриманими в 1-місячних дослідженнях із сольовою формою. Як правило, у всіх проведених дослідженнях на мишах середня експозиція селуметинібу в плазмі крові була приблизно у 2 рази вищою в самиць

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09.25 р.

	мишей, ніж у самців, без будь-яких ознак кумуляції. Ця статева відмінність характерна для опублікованих відмінностей у метаболізмі лікарських засобів, що опосередковуються CYP P450, у гризунів, де спостерігається статева різниця в експресії ферментів. Схожа картина експозиція спостерігалася в дослідженнях токсичності на макаках протягом одного місяця та 26 тижнів. Вищі експозиції були досягнуті в макак із сіллю селуметинібу гідросульфату, ніж з вільною основою, при цьому $AUC_{(0–12)}$ 10 мкг.год/мл була досягнута при дозі солі 7,5 мг/кг порівняно з 4 мкг.год/мл при дозі 30 мг/кг вільної основи селуметинібу. Пероральна біодоступність у макак після введення дози 5 мг/кг вільної основи селуметинібу або гідросульфату становила 29 % та 56 % відповідно. У 26-тижневому дослідженні на макаках експозиція селуметинібу була подібною в самців і самиць. Невелике збільшення значень $AUC_{(0–12)}$ селуметинібу в 1,5–1,9 раза відбулося між 1 і 26 тижнями, що вказує на те, що могла відбутися певна кумуляція. Середній кінцевий період напіввиведення селуметинібу становив приблизно 6 годин, а індивідуальні значення коливалися від 2,95 до 11 годин. У макак спостерігалася лише мінімальна експозиція N-десметилселуметинібу в плазмі крові, при цьому рівні метаболіту становили приблизно 0,05–0,2 % від рівнів для селуметинібу в 1-місячному дослідженні та не піддавалися виявленню у більшості зразків із 26-тижневого дослідження. Це було підтверджено доказами фармакокінетичного дослідження після перорального введення метаболіту N-десметилу макакам, що призвело до рівнів у плазмі, нижчих за кількісно визначувані; подібним чином, пероральна біодоступність N-десметилселуметинібу була низькою в щурів і становила лише 4,5 %. Дані клінічного дослідження ADME з радіоактивно міченим препаратом виявили наявність аміду селуметинібу на рівні близько 2 % від загальної радіоактивності селуметинібу в плазмі. Було виявлено, що цей метаболіт має слабку фармакологічну активність (до 50 разів нижче, ніж селуметиніб). Згодом, після завершення хронічних токсикологічних досліджень, зразки плазми з 26-тижневих досліджень на мишах і макаках були проаналізовані на наявність метаболіту аміду, і було виявлено, що він досягав близько 2–3 % від рівнів селуметинібу в обох видів тварин після першої дози. Ці значення трохи зросли в мишей у пізніші часові точки (16/26 тиждень у мишей), але значніше зросли в макак на 26 тижні. Низькі рівні аміду (приблизно 2–3 % селуметинібу) також спостерігалися в плазмі крові щурів. У мишей, щурів і макак спостерігалася тенденція до вищих концентрацій аміду селуметинібу в пізніші терміни дослідження, ніж у 1-й день, і відзначалася тенденція до збільшення експозиції при багаторазовому введенні.
3) розподіл	Зв'язування з білками плазми селуметинібу та N- десметилселуметинібу визначали в мишей, щурів, собак, карликових свиней, макак та людини і виявили, що воно є незалежним від концентрації для обох сполук і подібним у різних біологічних видів. Зв'язування в цільній плазмі було найнижчим у карликових свиней для селуметинібу та N-десметилселуметинібу (93,7 % та 95,4 % зв'язування відповідно). Найбільше зв'язування селуметинібу з білками плазми спостерігалося в мишей (98,9 %), за якими слідувала людина (98,4 %). Зв'язування селуметинібу з сироватковим альбуміном людини (САЛ) та альфа-1-кислим глікопротеїном (α1AGP) становило 96,1 % та 27,2 % відповідно (останній показав деяку залежність від концентрації, діапазон від 13,1 до 34,5 %).

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.05 2025 р.

	Розподіл в тканинах загальної радіоактивності в щурів було досліджено методом QWBA. Пов'язаний із селуметинібом матеріал був широко розподілений, при цьому концентрації в тканинах, як правило, були нижчими, ніж у крові; відзначали мінімальне проникнення в ЦНС. Як у пігментованих, так і в білих щурів більшість концентрацій радіоактивності в тканинах були нижчими, ніж у крові у відповідний момент часу в ході дослідження. Відносно високі концентрації радіоактивності були виявлені в легенях, печінці, нирках та надниркових залозах, але не було жодних доказів високоафінного меланінспецифічного зв'язування радіоактивності в пігментованих тканинах (пігментована шкіра та судинна оболонка ока). Рівні радіоактивності в судинній оболонці ока знижувалися в ході дослідження та не відрізнялися від фону через 72 години після введення дози. Розподіл загальної радіоактивності в тканинах мишей також досліджували методом QWBA. Після одноразового перорального введення [14C]-селуметинібу самицям безтимусних мишей з підшкірними ксенотрансплантатами Calu-6 радіоактивність розподілялася при низьких рівнях у всіх тканинах за схемою, подібною до щурів. Концентрація радіоактивності в внутрішній ділянці пухлини була нижчою, ніж у зовнішній ділянці. Концентрація в пухлині була нижчою, ніж у крові, аж до 12 годин після введення дози, проте радіоактивна концентрація залишалася вимірюваною в пухлині довше, ніж у більшості інших тканин.
4) метаболізм	Були ідентифіковані два другорядні метаболіти селуметинібу, що виявляють фармакологічну активність: N-десметилселуметиніб (M8, фармакологічна активність приблизно в 3–5 разів вища, ніж у вихідної речовини) та амід селуметинібу (M14, фармакологічна активність до 50 разів менша, ніж у вихідної речовини). За оцінками, у плазмі крові людини рівні M8 і M14 (у відсотках від загальної радіоактивності плазми) становили лише приблизно 2,9 % і 2,2 % від вихідного рівня відповідно після одноразового перорального введення 75 мг [^{14}C]-селуметинібу. **Метаболічний шлях** Метаболізм селуметинібу був досліджений шляхом інкубації з мікросомами печінки людини (HLM), гепатоцитами щура та людини та гетерологічно експресованими ферментами УДФ- глюкуронозилтрансферази (UGTs) та цитохром (CYP) людини, а також in vivo на мишах, щурах, макаках і людині. Ключ до з'ясування структурної біотрансформації селуметинібу було знайдено у визначенні структури основного метаболіту глюкуроніду M2 та його попередника M10, що було досягнуто лише пізніше у процесі розробки. Утворення M10, імідазоіндазолу із селуметинібу включало незвичайну внутрішньомолекулярну циклізацію; ускладнювальною особливістю метаболізму було раннє неправильне призначення десфторгідроксилювання, яке призводить до утворення метаболітів з номінальною масою, еквівалентною структурам імідазоіндазолу, але не спостерігається в метаболізмі селуметинібу в людини, хоча вважається, що це може відбуватися у деяких видів тварин. У плазмі людини незмінений селуметиніб був ідентифікований як основний циркулюючий компонент, пов'язаний з лікарським засобом, та становив 40 % радіоактивності плазми (середнє значення для всіх суб'єктів; пул AUC від 0 до 72 годин). Основний циркулюючий метаболіт (M2) становив 22 % радіоактивності плазми (середнє значення для всіх суб'єктів) і, як вважалось, є результатом втрати етандіольного фрагмента у поєднанні з глюкуронуванням та

Переклад вірно
Бакун А.Б.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

додатковою втратою двох одиниць маси. Повна структурна характеристика М2 підтвердила, що селуметиніб піддався циклізації в імідазоіндазол (М10), після якої відбувалося глюкуронування його таутомерної лактимної форми. Метаболіт був виділений з гепатоцитів щура і підтверджений як М2 шляхом спільного порівняння методами хроматографії та мас-спектрометрії з М2 в плазмі людини. На додаток до структурної характеристики М2 був синтезований стандарт пропонованого субстрату імідазоіндазолу М10 (AZ14166690) для М2. Вважається, що М10 виникає внаслідок незвичайної циклізації N-N під час опосередкованого CYP метаболізму селуметинібу з втратою бічного ланцюга аміноетанолу.

Ще шість метаболітів були ідентифіковані в плазмі людини, кожен з яких становив від 2 % до 7 % циркулюючого матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом (середнє значення для всіх суб'єктів), включаючи метаболіти, що утворюються в результаті N-деметилювання в поєднанні з втратою етандіольного фрагмента, глюкуронування та внутрішньомолекулярної циклізації (М1, 3,5 %), N-деметилювання в поєднанні з глюкуронуванням (М3, 2,5 %), прямого глюкуронування селуметинібу (М4, 7,1 %), N-деметилювання (М8; AZ12442942, 2,9 %), N-деметилювання у поєднанні з окисненням первинної спиртової групи до карбонової кислоти (М11, 3,6 %) та карбонової кислоти, що утворюється в результаті гідролізу амідної групи (М15; AZ13326637, 2,2 %). Було виявлено декілька слідових компонентів, пов'язаних з лікарськими засобами (<2 % циркулюючої радіоактивності), включаючи первинний амід, що утворився внаслідок втрати етандіольного фрагмента (М14; AZ12791138). Метаболіти, які були присутні в кількості >3 % дози в сечі, включали 2 глюкуроніди селуметинібу з частками 6,0 % та 3,8 % дози відповідно, та N-десметилглюкуронід (М3, 3,4 %). Незмінений селуметиніб був другорядним компонентом у сечі, становлячи ≤1 % дози у всіх суб'єктів. Основним компонентом у калі був незмінений селуметиніб, який становив від 6 % до 34 % введеної дози в калі.

Схема метаболізму в мишей була якісно подібна до людини, при цьому незмінена вихідна речовина була найпоширенішим компонентом у плазмі (62/82 % M/F відповідно) через 4 години, а N-десметилселуметиніб (М8, 20,3/9,1 % M/F відповідно) був найпоширенішим серед 32 метаболітів, виявлених у плазмі та калі, і всі вони не перевищували 3 % у відповідні періоди відбору зразків. У щурів вихідна речовина була найпоширенішим компонентом у плазмі через 36 годин (63 % від введеної радіоактивності), а найпоширенішими метаболітами були похідні карбонової кислоти (27 % та 10 % відповідно) внаслідок прямого окиснення бічного ланцюга гідроксиетилу селуметинібу, що передбачає іншу схему метаболізму, ніж в людини. У жовчі щурів найпоширенішими компонентами були кон'югат глюкуроніду (18 %) та очевидний глюкуронідний кон'югат аміду десфторгідрокси селуметинібу (<2 %). У макак знову схема метаболізму в мишей була якісно подібна до людини; найпоширенішими метаболітами виявилися два глюкуронідні кон'югати селуметинібу, очевидний глюкуронідний кон'югат аміду десфторгідрокси селуметинібу та N-десметилселуметиніб.

Експерименти in vitro виявили метаболічні реакції фази 1, включаючи окиснення бічного ланцюга, N-деметилювання та втрату бічного ланцюга з утворенням амідних і кислотних метаболітів. Однак кілька метаболітів були виявлені як глюкуронідні кон'югати, що вказує на те, що пряма та непряма кон'югація фази 2 сприяють метаболізму селуметинібу. Структури М2 та М10 не були визначені в попередніх доклінічних дослідженнях in vitro та in vivo. Однак у цих дослідженнях

Переклад вірно
Бакун А.Ф. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.03.2023 р.

спостерігався метаболіт з такою ж номінальною масою, що й М2, але його структуру зазвичай вказували як глюкуронід аміду дезфторгідрокси селуметинібу. Подальше дослідження інкубацій гепатоцитів щурів і людини, а також плазми щурів та мишей після перорального введення селуметинібу було проведено для підтвердження того, чи є дефторування допустимою біотрансформацією для селуметинібу. У дослідженні міжвидового метаболізму in vitro повідомлялося, що пік В являє собою глюкуроніду аміду десфторгідрокси N-десметилселуметинібу на основі номінальної маси. У пізніших інкубаціях гепатоцитів щурів та людини цей метаболіт за точною масою відповідає глюкуроніду аміду N-десметилселуметинібу -2amu (імовірно імідазоіндазолу), який не спостерігається в плазмі людини. Натомість у зразках плазми щурів були присутні як амід десфторгідрокси селуметинібу (Р2), так і амід селуметинібу -2amu (М10). Ці дані свідчать про те, що як циклізація в -2amu (імідазоіндазол), так і біотрансформація десфторгідроксилюванням можливі принаймні у щурів. Історичні дані, отримані в ході дослідження яванських макак, не дозволяють диференціювати структури десфторгідрокси та імідазоіндазолу для цього біологічного виду.

Ферментологія метаболізму

CYP3A4 є переважною ізоформою CYP, відповідальної за окиснювальний метаболізм селуметинібу, при цьому CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 та CYP3A5 також беруть участь меншою мірою. CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 та CYP2C8 були ідентифіковані як основні ізоформи, що беруть участь в утворенні активного метаболіту N- десметилу, який метаболізується тими ж шляхами, що й селуметиніб.

Ферменти, відповідальні за in vitro метаболізм [^{14}C]-селуметинібу шляхом прямого глюкуронування, були досліджені з використанням дев'яти різних експресованих печінкових ферментів людини UDP-глюкуронозилтрансфераз (UGT). У цій тестовій системі метаболізм [^{14}C]-селуметинібу до одного кон'югату глюкуроніду вихідної речовини був широким в інкубаціях з обома ферментами UGT1A1 (приблизно 51 % порівняно з вихідною речовиною) та 1А3 (приблизно 23 % порівняно з вихідною речовиною). Жодні інші ферменти UGT не дали жодних піків, які були присутні у відповідних контролях.

У дослідженні ADME з радіоактивно міченим препаратом у людини основним метаболітом людини в об'єднаній плазмі було ідентифіковано глюкуронідний кон'югат селуметинібу (М2 близько 22 % загальної радіоактивності). Інкубація in vitro синтезованого метаболіту-попередника (М10) з експресованими ферментами UGT людини показала, що в утворенні М2 з М10 брало участь кілька ізоформ, включаючи UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7, UGT1A3 та UGT2B15, що сприяли цій кон'югації.

Хоча дані про інгібування CYP in vitro були визначені для метаболітів N-десметилселуметинібу, вони не були включені в оцінку потенціалу взаємодії, оскільки клінічна дія становить менше ніж 25 % від селуметинібу. Найпоширенішим метаболітом у плазмі людини був О- глюкуронідний кон'югат М2 (22 % загальної радіоактивності плазми). Прості О- (ефірні) та N-глюкуронідні кон'югати лікарських засобів зазвичай вважаються такими, що мають низький потенціал для зворотної взаємодії з білками та запуску фармакологічних або токсикологічних ефектів; такі кон'югати зазвичай не вимагають подальших досліджень. М2 не був синтезований, але Настанова із

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
_____ 20__ р.

	тестування безпеки метаболітів ICH M3(R2) «Питання та відповіді» (R2) стверджує таке: «реакції кон'югації фази II зазвичай роблять сполуку більш водорозчинною та фармакологічно неактивною, тим самим усуваючи необхідність у подальшій оцінці».
5) виведення	Дослідження балансу виділення проводилися на макаках, мишах та інтактних щурах і щурах з канюльованими жовчними протоками. У всіх видів виведення з калу було переважним шляхом, а виведення із сечею було незначним. У щурів після перорального введення [^{14}C]-селуметинібу було досягнуто загального балансового виділення близько 106 %. Основним шляхом виведення був з калом, із середніми показниками відновлення 92 % та 102 % у самців і самиць відповідно. Виведення із сечею було відносно невеликим, із середніми показниками відновлення 9,3 % та 4,9 % відповідно. Виведення введеної радіоактивності було швидким, приблизно 98 % та 104 % введеної дози було відновлено протягом 48 годин у самців та самиць відповідно. Подібно до цього, у мишей 65 % і 54 % загальної радіоактивності було виділено з калом самців і самиць відповідно, а 5 % та 11 % відповідно — з сечею. У макак після перорального введення основним шляхом виведення загальної радіоактивності також був з калом, із середнім показником відновлення 67,1±2,6 % дози протягом 168 годин після введення дози, а виділення із сечею становило 22,8±1,1 % відновленої дози. Високий рівень відновлення в калі також після внутрішньовенного введення передбачає, що виведення з жовчю може відігравати важливу роль; виведення з жовчю було підтверджено в щура з канюльованою жовчною протокою. Радіоактивний CO_2 не був виявлений у повітрі, що видихається, що вказує на те, що радіоактивна мітка знаходилася в метаболічно стабільному положенні. **Потенціал взаємодії лікарських засобів** Для інтерпретації результатів клінічна загальна рівноважна плазмова концентрація C_{max} (0,7 мкг/мл; еквівалентно 1,6 мкМ) була отримана з рекомендованої дози селуметинібу для дітей з НФ1 25 мг/м^2 2 р/д, що є дозою, що використовується в дослідженні фази 2 SPRINT. Для пацієнтів із площею поверхні тіла ≥1,90 мг/м^2 доза обмежена 50 мг 2 р/д. Ця концентрація перебуває в діапазоні (0,1–30 мкг/мл), що використовується для вимірювання зв'язування з білками плазми людини 98,4 % для селуметинібу, і використовувалася для розрахунку рівноважної системної плазмової концентрації незв'язаного препарату C_{max} 0,026 мкМ. Дані експериментів із взаємодії лікарських засобів in vitro були інтерпретовані з використанням критеріїв, визначених у настановах Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) щодо досліджень взаємодії лікарських засобів та еквівалентному проєкті настанови Управління США з харчових продуктів і лікарських засобів (FDA). Використовуючи ці критерії та передбачаючи повну розчинність і біодоступність дози 25 мг/м^2, були розраховані такі параметри: максимальна концентрація у шлунково-кишковому тракті ([I2]); максимальна загальна концентрація на вході до печінки ([Iin max]); максимальна концентрація незв'язаного препарату на вході до печінки ([Iin free]); 50 x плазмова концентрація незв'язаного препарату C_{max} та 25 x [Iin free].

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.09.25 р.

Потенціал взаємодії з лікарськими засобами, опосередкованими ферментами цитохрому Р450

Вивчення метаболічного шляху селуметинібу in vitro в гепатоцитах, мікросомах печінки людини та ізольованих рекомбінантних ферментах CYP показало, що кліренс, імовірно, в основному залежить від CYP 3A4/5 і 2C19, і, отже, не можна виключати можливість того, що одночасне застосування з потужним інгібітором чи індуктором CYP3A або CYP2C19 може змінити кліренс селуметинібу.

Прямий і часозалежний інгібуючий потенціал CYP був досліджений проти панелі активностей ферментів in vitro. Селуметиніб показав незначний або нульовий інгібуючий ефект проти CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2E1 та CYP3A4/5 (ніфедипін та мідазолам) до 70 мкМ; значення IC50 визначити не вдалося (IC_{50}> 70 мкМ). Однак було показано, що селуметиніб спричиняє обмежене інгібування CYP2C9, CYP2D6 і CYP2B6 зі значеннями IC_{50} 52,1 мкМ, 45,3 мкМ і 53,1 мкМ відповідно. На підставі статичного моделювання з викладених вище настанов FDA/EMA клінічно значуще пряме інгібування CYP малоймовірне. В аналізах часозалежного інгібування спостерігався невеликий ефект селуметинібу на CYP1A2 та 2C19 (31 % та 47 % TDI відповідно) при 50 мкМ. Параметри швидкості інактивації ферменту (Kinact) і концентрації селуметинібу, яка спричиняла напівмаксимальну інактивацію (Ki), були отримані для цих ізоформ і на основі статичного моделювання з викладених вище настанов FDA/EMA, коли селуметиніб дозується відповідно до рекомендацій, клінічно значуще часозалежне інгібування CTP1A2 або CYP2C19 малоймовірне.

Потенціал індукції CYP селуметинібу був досліджений in vitro з використання культур свіжих гепатоцитів людини. Після інкубації індукція CYP1A та CYP3A спостерігалася лише при найвищих випробуваних концентраціях (10 та 30 мкМ відповідно). Прогнозована максимальна загальна концентрація селуметинібу в плазмі крові при клінічному використанні становить <2 мкМ; при цій концентрації максимальний індуктивний ефект селуметинібу для будь-якої випробуваної ізоформи CYP становив менше ніж 10 % прототипових індукуючих агентів. Це свідчить про те, що селуметиніб має низький потенціал діяти як індуктор ферментів CYP1A, CYP2C9 та CYP3A in vivo. Потенціал селуметинібу спричиняти значні лікарські взаємодії за допомогою індукції ферментів CYP можна вважати малоймовірним.

Потенціал лікарської взаємодії, опосередкованої ферментом UGT

Було проведено дослідження для вивчення ефектів селуметинібу на обрану активність ферментів UGT (UGT1A1 та UGT2B7) у HLM. 3-глюкуронування естрадіолу використовувалося як маркер для UGT1A1-опосередкованої активності, а AZT 5'-глюкуронування для UGT2B7-опосередкованої активності. Після спільної інкубації із селуметинібом у концентраціях до 100 мкМ спостерігалося слабке інгібування активності ферменту, але значення IC_{50} не могли бути розраховані, і тому повідомлялося, що вони становлять >100 мкМ. Клінічна лікарська взаємодія, спричинена інгібуванням ферментів UGT, є малоймовірною. Однак FDA вимагає уникати одночасного застосування із селуметинібом сильних індукторів або інгібіторів UGT1A1.

Потенціал взаємодії з транспортерами лікарських засобів

У дослідженнях з використанням клітин MDCKII, трансфікованих ефлюксними транспортерами лікарських засобів MDR1 (P-gp) або BCRP, та експериментах з поглинання в клітинах HEK-293,

Переклад вірно
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

	трансфікованих OATP1B1 або OATP1B3, було показано, що селуметиніб є субстратом P-gp і BCRP, OATP1B1 та OATP1B3. Мембранні везикули, виділені з клітин комах *Spodoptera frugiperda (Sf9),* трансфікованих MDR1, інкубували в присутності референтного субстрату верапамілу (40 мкМ), і контролювали активність АТФази за відсутності та в присутності селуметинібу. Селуметиніб (від 0 до 100 мкМ) посилював активність АТФази, пов'язану з MDR1, тільки при найвищій випробуваній концентрації, що дозволяє припустити, що він не є субстратом з високою спорідненістю до MDR1. Селуметиніб є субстратом для BCRP та P-gp (MDR1), але не є субстратом для OATP1B1 або 1B3. Дослідження in vitro показують, що селуметиніб є інгібітором транспортерів BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 і MATE2K. Виявлено, що селуметиніб не інгібує P-gp або OCT1. На підставі критеріїв EMA стосовно рівня інгібування щодо впливу дози на людину 25 мг/м2, клінічно значуща взаємодія із субстратами транспортера ниркового захоплення OAT3 не може бути виключена. Однак на підставі критеріїв FDA взаємодія з OAT3 є малоймовірною. Що стосується інших перерахованих транспортерів, клінічно значуща фармакокінетична взаємодія лікарських засобів є малоймовірною.
6) Фармакокінетика Резюме (доклінічне)	Було описано пакет робіт, проведених для розуміння властивостей ADME селуметинібу в відповідних доклінічних біологічних видів, а також метаболічного шляху в людини та потенціалу взаємодії лікарських засобів при клінічному застосуванні. Основні висновки: • Кліренс у людини значною мірою залежить від метаболізму через окиснення фази 1 та глюкуронування фази 2. • Основними циркулюючими метаболітами селуметинібу в плазмі людини були глюкуронідні кон'югати, найпоширеніший з яких був ідентифікований як О-глюкуронід (М2). • Фармакологічно активний метаболіт, N-десметилселуметиніб (М8), присутній у низьких концентраціях у плазмі людини, також був виявлений у плазмі мишей та макак. • Матеріал, пов'язаний з лікарським засобом, виведений з людськими виділеннями, складався з вихідного препарату та низки метаболітів, які були переважно присутні в низьких концентраціях. Більшість метаболітів людини також були присутні у виділеннях мишей, щурів чи макак. Зокрема, десфторгідрокси метаболіт спостерігався у щурів й, імовірно, макак, але не був присутнім у людини. • Метаболізм, опосередкований ферментом CYP у людських системах in vitro, насамперед опосередкований CYP3A4/5. Значне інгібування або індукція цих ферментів при одночасному застосуванні препаратів може змінити фармакокінетику селуметинібу. • Селуметиніб є слабким інгібітором ферментів CYP CYP2C9, CYP2D6 та CYP2B6 і навряд чи спричиняє клінічну лікарську взаємодію. Селуметиніб навряд чи діє як індуктор CYP. • Клінічна лікарська взаємодія, спричинена інгібуванням ферментів UGT, є малоймовірною. Однак FDA вимагає уникати одночасного застосування із селуметинібом сильних індукторів або інгібіторів UGT1A1. • Селуметиніб є субстратом для людських транспортерів лікарських засобів MDR1 (Pg-P) та BCRP. Селуметиніб також є інгібітором транспортерів BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 та MATE2K. Однак незрозуміло, чи є клінічно значущого інгібування тільки OAT3. Взаємодія з

Перекладено вірно
Вакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.03.2025 р.

	іншими перерахованими транспортерами малоймовірна. Поданий пакет робіт вважається придатним для підтримки використання селуметинібу за пропонованим показанням.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Н/З
4. Токсикологія:	Доклінічна безпека селуметинібу була оцінена в дослідженнях токсичності пероральних повторних введень тривалістю до 3 місяців у щурів та до 26 тижнів у мишей та макак, низці досліджень генетичної токсичності та канцерогенності in vitro та in vivo, дослідженнях репродуктивної токсичності та аналізі фототоксичності in vitro. Також було оцінено потенційну генотоксичність N-десметилселуметинібу та низку потенційних мутагенних домішок. Зворотність змін, пов'язаних з селуметинібом, була оцінена в 1-місячних дослідженнях на мишах, щурах і макаках, а також у 26-тижневому дослідженні на мишах. Основні результати цих досліджень представлено нижче. Селуметиніб вводили перорально у всіх токсикологічних дослідженнях, оскільки це передбачуваний клінічний шлях введення. У всіх опорних дослідженнях з використанням вільної основи селуметинібу або селуметинібу гідросульфату використовувалася дозуюча суспензія на основі дозування Каптизолу (сульфобутилетил β-циклодекстрину), за винятком досліджень канцерогенності та досліджень пери- й постнатального розвитку (ППНР) (включаючи дослідження підбору діапазону доз), в яких використовувався засіб на основі фосалу, щоб уникнути відомих шлунково-кишкових ефектів Каптизолу.
1) токсичність у разі одноразового введення	Введення вільної основи селуметинібу в одноразових пероральних дозах 0, 30, 100 та 300 мг/кг добре переносилося щурами без будь-яких змін, пов'язаних з лікуванням. Максимально безпечний рівень дози (NOAEL) у дослідженні становив 300 мг/кг. Введення вільної основи селуметинібу у вигляді 2 одноразових пероральних доз (2 р/д) з інтервалом приблизно в 12 годин в дозах 0, 10, 30 або 100 мг/кг (загальні добові дози 0, 20, 60 або 200 мг/кг/добу) добре переносилося яванськими макаками. Водянисто-рідкі випорожнення спостерігалися у всіх групах доз, включаючи контрольну групу, де застосовували наповнювач лікарської форми. Використання Каптизолу як наповнювача вважалося причиною розладу шлунково-кишкового тракту, що спостерігався в групі наповнювача, і призводило до загострення ефекту шлунково-кишкового ефекту (рідкі випорожнення), спричиненого селуметинібом. Транзиторне підвищення сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) без гістопатологічних корелятів спостерігалося у всіх групах доз, які отримували селуметиніб. Максимальна недіюча доза (NOEL) у дослідженні становила 30 мг/кг 2 р/д.
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження оральної токсичності у разі повторних введень тривалістю до 29 днів з вільною основою селуметинібу проводилися на щурах лінії Sprague Dawley та яванських макаках. Дослідження оральної токсичності у разі повторних введень тривалістю 28 днів та 26 тижнів також проводилися з селуметинібу гідросульфатом у мишей CD-1 та яванських макак. Для підтримки вибору дози для досліджень канцерогенності були проведені дослідження щодо встановлення дози тривалістю до 1 місяця у мишей CByB6F1 та 3 місяці у щурів із селуметинібу гідросульфатом.

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20.09 2025 р.

Нижче наведено резюме основних результатів досліджень повторних введень, проведених з використанням селуметинібу (вільна основа або гідросульфатна форма) у мишей, щурів та макак.

Дослідження токсичності повторних введень на мишах

У 7-денному дослідженні дозування селуметинібу гідросульфату мишам у дозах ≥151 мг/кг 2 р/д (загальні добові дози ≥302 мг/кг/добу) було пов'язане з несприятливими клінічними ознаками та ранньою загибеллю (знайдені мертвими або вбиті з людських причин). Причиною смерті цих тварин вважалися ерозивні та запальні зміни у шлунково-кишковому тракті та патологія шлунка (мінералізація, дегенерація залозистого епітелію та підслизовий набряк).

В 1-місячному дослідженні введення селуметиніб гідросульфату мишам у дозі 103 мг/кг 2 р/д (загальна добова доза 206 мг/кг/добу) не переносилося та призвело до незапланованої загибелі кількох самців. У результаті висока доза була знижена до 69 мг/кг 2 р/д (загальна доза 137 мг/кг/добу) на 12-й день, і всі тварини, що залишилися, при цій дозі дожили до запланованої загибелі. Причина смерті цих самців, яким вводили дозу 103 мг/кг 2 р/д, була пов'язана з ерозивними та запальними явищами у шлунково-кишковому тракті. У тварин, що залишилися живими, введення селуметинібу гідросульфату було пов'язане з несприятливими клінічними ознаками (≥34 мг/кг 2 р/д) та змінами в біохімії сироватки крові (збільшення плазмових рівнів кальцію та неорганічного фосфату й зниження рівня альбуміну) (69 мг/кг 2 р/д). Мікроскопічна оцінка показала дозозалежну мінералізацію в різних тканинах (рогівка, нирки, печінка, міокард та скелетні м'язи) при застосуванні дози ≥11 мг/кг 2 р/д та ерозивні й запальні зміни в шлунково-кишковому тракті при застосуванні дози 69 мг/кг 2 р/д. Додаткові мікроскопічні зміни в групі, що застосовувала доза 103/69 мг/кг 2 р/д, включали гіпоцелюлярність кісткового мозку, підвищений екстрамедулярний гемопоез (ЕМГ) у селезінці та запальну клітинну інфільтрацію портальної зони в печінці. Наприкінці 4-тижневого періоду відновлення подібні гістопатологічні зміни все ще були присутні, але з меншою частотою та/або тяжкістю порівняно з основними піддослідними тваринами.

У 26-тижневому дослідженні введення селуметинібу гідросульфату мишам у дозі 20 мг/кг 2 р/д (загальна доза 40 мг/кг/добу) не переносилося та призвело до ранньої смерті або передчасного припинення лікування більшості самців на 8–16 тижні лікування. Причиною смерті в цих самців стало судинне посилення печеристого тіла бульбокавернозного м'яза, що призвело до обструкції сечовивідних шляхів. Передчасна смерть (11–25 тижні), пов'язана з вираженими запальними змінами в товстій кишці, також спостерігалася у тварин, яким вводили дозу 20 мг/кг 2 р/д. У самиць, що залишилися живими, введення дози 20 мг/кг 2 р/д протягом 26 тижнів було пов'язане зі зниженням набору ваги та змінами в загальному аналізі крові та біохімічних профілях сироватки крові.
Гістопатологічні зміни охоплювали помірні або виражені запальні зміни у шлунково-кишковому тракті з вторинними змінами у лімфоретикулярній системі. Мінімальне або легке запалення з гіперплазією спостерігалося в шлунково-кишковому тракті при дозі 1 мг/кг 2 р/д. Мультифокальна мінералізація була зареєстрована в печінці кількох самців (20 мг/кг 2 р/д).

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20 25 р.

Щоб підтримати вибір дози для оцінки канцерогенності протягом 6 місяців у трансгенних мишей CByB6F1 rasH2, селуметинібу гідросульфат оцінювали в досліджені максимальної переносимої дози (МПД)/підбору діапазону доз (ПДД) та 1-місячних дослідженнях у гібридних мишей CByB6F1 (нетрансгенні тварини з одного виводку). Під час етапу МПД селуметиніб до 350 мг/кг 2 р/д добре переносився мишами. Під час етапу ПДД дворазове щоденне введення селуметинібу (150 мг/кг 2 р/д) не переносилося та було пов'язане з клінічними ознаками, несприятливими ефектами на масу тіла та ранньою смертю.
У дослідженні токсичності із встановленням дози протягом 1 місяця гібридним мишам CByB6F1 вводили препарат через шлунковий зонд у дозах 25, 37,5 або 50 мг/кг 2 р/д (загальні дози 50, 75 або 100 мг/кг/добу) для самців та 50, 75 або 100 мг/кг 2 р/д (загальні дози 100, 150 або 200 мг/кг/добу) для самиць.

Селуметиніб у дозі 100 мг/кг 2 р/д у самиць був пов'язаний з клінічними ознаками та нижчою масою тіла. ШКТ був основним органом-мішенню, ідентифікованим мікроскопічно в обох статей. Мікроскопічні ефекти, пов'язані з досліджуваним препаратом, включали ерозію/виразку у незалозистій слизовій оболонці шлунка, сліпій та товстій кишці у самців (≥37,5 мг/кг 2 р/д) та самиць (≥50 мг/кг 2 р/д).

Дослідження токсичності повторних введень на щурах

У 29-денному дослідженні повторних введень одноразове щоденне пероральне введення вільної основи селуметинібу щурам було пов'язане з м'яким калом у всіх самців, яким вводили селуметиніб (≥10 мг/кг/добу), і у самиць при дозах ≥30 мг/кг/добу. Ефект на ШКТ у цих тварин не був пов'язаний з будь-якими мікроскопічними змінами та показав повну зворотність наприкінці періоду відновлення. У цьому дослідженні також була відзначена мінералізація м'яких тканин, яка корелювала зі змінами сироваткових рівнів неорганічного фосфату, альбуміну та/або кальцію. Дозозалежна мінералізація слизової оболонки шлунка спостерігалася у самців при всіх рівнях дозування (≥10 мг/кг/добу) та у самиць, яким вводили дозу ≥30 мг/кг/добу після 29-денного повторного введення. Мінералізація слизової оболонки шлунка все ще була очевидною наприкінці періоду відновлення.

Шкірні зміни спостерігалися в 14-денних та 3-місячних дослідженнях введення селуметинібу гідросульфату, проведених для підтримки вибору дози для 2-річного дослідження канцерогенності на щурах. У 14-денному дослідженні ПДД ураження шкіри (струпи як на спинній, так і на вентральній поверхні) були відзначені лише у самиць (≥25 мг/кг/добу). У 3-місячному дослідженні клінічні результати у вигляді уражень шкіри та/або струп призвели до раннього припинення дослідження для самців, яким вводили дозу 20 мг/кг/добу, і самиць, яким вводили дозу ≥25 мг/кг/добу на 26 або 30 день дослідження, що вимагало додавання двох груп з нижчою дозою (самці 1 або 2,5 мг/кг/добу та самиці 2,5 або 5 мг/кг/добу). Ураження шкіри та струпи все ще були помітними наприкінці 3-місячного періоду введення в самиць при дозі ≥2,5 мг/кг/добу та в самців при дозі ≥5 мг/кг/добу. Частота та тяжкість уражень шкіри/струпів збільшувалися зі збільшенням дози та корелювали мікроскопічно з виразкою шкіри, що спостерігається у невеликої кількості самців (≥5 мг/кг/добу) та самиць (≥2,5 мг/кг/добу).

У 3-місячному дослідженні встановлення дози з селуметинібу гідросульфатом мінералізація м'яких тканин була відзначена в різних тканинах, включаючи нирки, шлунок, печінку, серце, язик та легені, у тварин, умертвлених рано. Мінералізація була присутня наприкінці 3-

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
_____ 20__ р.

	місячного періоду дозування у самців (≥1 мг/кг/добу) та самиць (≥2,5 мг/кг/добу) щурів, але спостерігалася в меншій кількості тканин у порівнянні з тваринами, умертвленими на 26/30 день. В обох дослідженнях було відзначено збільшення сироваткового рівня фосфору та зниження сироваткового рівня альбуміну. Метафізарна дисплазія стегнової кістки та зниження клітинності кісткового мозку стегнової кістки були відзначені в самців (20 мг/кг/добу) та самиць (25 або 50 мг/кг/добу) щурів, умертвлених рано на 26 або 30-й день у цьому дослідженні. Наприкінці дослідження у самців, яким вводили препарат у дозі 10 мг/кг/добу, було відзначено мікроскопічні зміни в кістковому мозку (метафізарна дисплазія). **Дослідження токсичності повторних введень на яванських макаках** Введення яванським макакам вільної основи селуметинібу 2 р/д протягом 29 днів спричинило постійні водянисто-рідкі випорожнення при всіх рівнях дозування (≥3 мг/кг 2 р/д). Зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, були значною мірою вторинними щодо постійних водянисто-рідких випорожнень і включали зневоднення та пов'язані з ним зміни параметрів сироваткової біохімії (≥10 мг/кг 2 р/д). Вторинні гістологічні зміни нирок, пов'язані з тяжчим зневодненням, спостерігалися у тварин при дозі 30 мг/кг 2 р/д і призвели до раннього вибуття одного самця в цій групі на 29-й день через стан агонії. Усі зміни зникли в інших макак наприкінці 4-тижневого періоду відновлення. Введення селуметинібу гідросульфату в дослідженні МПД в дозі 15 мг/кг 2 р/д (загальна доза 30 мг/кг/добу) не переносилося та призводило до дискомфорту в животі, постійного рідкого/червоного випорожнення, червоних виділень з ануса, зневоднення та втрати ваги, змін загального аналізу крові у всіх тварин та раннього припинення дослідження для 1 самця з гуманних причин. Нижчі рівні доз 0, 1,5, 5 або 7,5 мг/кг 2 р/д (загальні дози 0, 3, 10 та 15 мг/кг/добу) та 0, 0,5, 1,5 або 4 мг/кг 2 р/д (загальні дози 0, 1, 3 та 8 мг/кг/добу) оцінювалися у 28-денних та 26-тижневих дослідженнях з повторними введеннями відповідно. Переважними змінами у 28-денному дослідженні (≥5 мг/кг 2 р/д) та 26-тижневому дослідженні (≥1,5 мг/кг 2 р/д) були нещільні випорожнення, які прогресували в рідкі випорожнення в міру продовження лікування та котрі за високого рівня дози були пов'язані з ознаками зневоднення. Не було жодних корелюючих мікроскопічних змін ні у 28-денному, ні у 26-тижневому дослідженні повторних введень. Були отримані докази відновлення з боку шлунково-кишкового тракту (рідкі випорожнення) та пов'язаних з ними вторинних змін наприкінці 28-денного періоду без лікування. **Токсикокінетика:** Докладне обговорення токсикокінетики представлено в розділі 2 «Всмоктування та фармакокінетика» цієї таблиці.
3) генотоксичність: in vitro	Селуметиніб не показав жодних ознак мутагенності в тестах Еймса на мутації на бактеріях або генотоксичність в тесті на клітинах лімфоми мишей L5178Y tk, у присутності або за відсутності системи активації метаболізму печінки (S9). Селуметиніб індукував мікроядра в кістковому мозку мишей CD-1 після перорального введення протягом 2 днів у дозах ≥121 мг/кг/добу з підтвердженим NOEL 24 мг/кг/добу. Центромерне фарбування показало, що індуковані мікроядра були наслідком анеугенії, що узгоджується з первинною фармакологією селуметинібу.
in vivo (включаючи	Н/З

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
20 25 р.

додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	Канцерогенність селуметинібу гідросульфату оцінювалася у 6-місячному дослідженні на трансгенних (Tg) rasH2 мишах CByB6F1 та у 2-річному дослідженні на щурах лінії Han Wistar. Рівні доз в опорних дослідженнях канцерогенності були обрані на основі досліджень зі встановлення дози тривалістю до 1 місяця на мишах CByB6F1 та до 3 місяців на щурах лінії Han Wistar. Дослідження канцерогенності проводили з використанням селуметинібу гідросульфату, приготованого в розчиннику, що містить 10 % етанолу, 30 % ПЕГ 400 та 60 % Phosal 50 PG.
довгострокові дослідження	**Дворічне дослідження канцерогенності на щурах із селуметинібу гідросульфатом** Три групи щурів Han Wistar CRL: WI (Han), кожна з яких складалася з 50 самців і 50 самиць, отримували селуметиніб перорально один раз на добу протягом 2 років. Рівні доз для самців становили 0,25, 0,8 або 2,5 мг/кг/добу, а рівні доз для самиць становили 0,1, 0,3 або 1 мг/кг/добу. Двом контрольним групам вводили або воду Milli-Q, або розчинник. Системна дія селуметинібу була продемонстрована у всіх тварин, яким вводили селуметинібу гідросульфат. Не було статистично значущих відмінностей у смертності між будь-якою групою і контрольною групою тварин, яким вводили наповнювач лікарської форми. Введення селуметинібу не було пов'язане з яким-небудь збільшенням частоти виникнення пальпованого утворення. Загалом, введення селуметинібу гідросульфату через шлунковий зонд один раз на добу протягом 104 тижнів самцям і самицям щурів переносилося добре. Клінічні результати, пов'язані з селуметинібом, були обмежені дозозалежними шкірними струпами та фарбуванням хутра (у жовтий колір) у самців і самиць при всіх рівнях доз. Селуметиніб не був пов'язаний з будь-якими неопластичними або переднеопластичними явищами за будь-якого рівня доз. Єдиними гістопатологічними змінами, пов'язаними з селуметинібом, були спорадичні випадки ерозій шкіри/виразок, які виникали з більшою частотою та тяжкістю у самців при дозах ≥0,8 мг/кг/добу та з більшим ступенем тяжкості у самиць при дозах 1 мг/кг/добу, а також вища частота еритрофагоцитозу/еритроцитозу в брижовому лімфатичному вузлі в самців при дозі 2,5 мг/кг/добу порівняно з іншими групами (включаючи контрольні групи). На останок варто зазначити, що селуметиніб був визнаний неканцерогенним у щурів лінії Han Wistar.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	**6-місячне дослідження канцерогенності на трансгенних мишах CByB6F1 rasH2 з селуметинібу гідросульфатом** Трьом групам самців і самиць гемізиготних мишей CByB6F1/Tg rasH2 вводили селуметинібу гідросульфат через шлунковий зонд у дозах 3, 8 або 25/15 мг/кг 2 р/д (загальні дози 6, 16 або 50/30 мг/кг/добу). Рівень 25 мг/кг 2 р/д був знижений до 15 мг/кг 2 р/д (30 мг/кг/добу) починаючи з 19-го тижня (130-й день) через смертність, клінічні результати та втрату ваги, що спостерігалися з 16-го тижня. Контроль включав окремі групи, які отримували воду та наповнювач, а також групу позитивного контролю, якій внутрішньочеревно вводили 7,5 мг/мл N-нітрозометилсечовини (NMU) тільки в 1-й день. Не було статистично значущих відмінностей у виживаності в самців і самиць основного дослідження, яким вводили селуметинібу гідросульфат. Однак спостерігалася додаткова рання смертність у мишей ГК, які

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.09.2025 р.

	отримували 25 мг/кг 2 р/д (3 самці та 1 самиця), що вказує на те, що ця доза не переносилася. Тому рівень дози був знижений до 15 мг/кг 2 р/д для решти періоду дослідження, що переносилося аж до його завершення. Усі тварини, яким вводили селуметиніб, піддавалися впливу селуметинібу та N-десметилселуметинібу у цьому дослідженні. Неопластичні мікроскопічні зміни, пов'язані із застосуванням селуметинібу, спостерігалися у сліпій кишці (гіперплазія крипт у самців та самиць, які отримували дозу ≥8 мг/кг 2 р/д); товстій кишці (гіперплазія крипт у самців, які отримували дозу ≥3 мг/кг 2 р/д, та самиць, які отримували дозу 25/15 мг/кг 2 р/д, а також дивертикул у самців та самиць, які отримували дозу 25/15 мг/кг 2 р/д); селезінці (збільшення кількості пігментних макрофагів у самиць, які отримували дозу ≥ 3 мг/кг 2 р/д). Не було жодних пов'язаних із досліджуваним препаратом макроскопічних патологій або неопластичних гістопатологічних змін за будь-якої дози. Тому селуметиніб було визнано неканцерогенним у трансгенних мишей CByB6F1/Tg rasH2.
додаткові дослідження	**8466469: AZ11129886: Оцінка генетичної токсичності з використанням тесту на зворотні мутації в бактерій на Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535 та TA1537 та Escherichia coli WP2 uvrA (pKM101)** AZ11129886 був випробуваній у цьому дослідженні, що відповідало вимогам GLP, на чотирьох гістидин-залежних штамах Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535 і TA1537), і одному триптофан-залежному штамі Escherichia coli (WP2 uvrA/pKM101). Нанесення препарату проводилося в концентраціях до 5000 мкг/чашку (максимальна рекомендована концентрація відповідно до чинних нормативних вимог), а також за відсутності та в присутності системи метаболічної активації печінки щура (S-9). AZ11129886 не показав мутагенних властивостей при випробуваннях в умовах, використаних в цьому тесті.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Оцінка чоловічої фертильності була включена до 26-тижневого дослідження на мишах. Після введення селуметинібу гідросульфату протягом 10 тижнів у дозах 0, 1, 5 або 20 мг/кг 2 р/д (загальні дози 0, 2, 10 та 40 мг/кг/добу) самців мишей спарювали з необробленими самицями для оцінки ефективності парування та фертильності самців. NOEL для впливу на ефективність парування і фертильність самців становила 20 мг/кг 2 р/д. Вплив селуметинібу гідросульфату на фертильність та репродуктивні процеси самиць мишей оцінювали після введення через пероральний зонд самицям мишей (22 самиці у групі) у дозах 0, 2,5, 12,5 або 37,5 мг/кг 2 р/д (загальні дози 0, 5, 25 та 75 мг/кг/добу) протягом 14 днів до спарювання, під час спарювання та до 6 дня вагітності (ДВ) після коїтусу. Репродуктивні показники також оцінювали після 21-денного періоду без дозування у 12 самиць, які отримували дози 0 або 37,5 мг/кг 2 р/д. Селуметиніб мав мінімальний токсичний вплив на материнський організм при дозі ≥12,5 мг/кг 2 р/д і не впливав на здатність до парування та фертильність при дозі 37,5 мг/кг 2 р/д.
	Зафіксовано невелике, але статистично значуще зниження кількості живих ембріонів при дозі ≥12,5 мг/кг 2 р/д, але це не залежало від дози. Після 21-денного періоду відновлення не спостерігалося впливу на виживаність ембріонів. NOAEL як для токсичного впливу на

Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
2023 р.

материнський організм, так і для репродуктивної функції вважався рівним 2,5 мг/кг 2 р/д (загальна доза 5 мг/кг/добу).

Було проведено дослідження підбору діапазону для оцінки ембріофетального розвитку (ЕФР) у спарених самиць мишей CD-1 (10 на групу) з метою встановлення рівнів доз для опорного дослідження ЕФР. Селуметиніб вводили мишам у дозах 0, 2,5, 12,5, 37,5 або 75 мг/кг 2 р/д (загальні дози 0, 5, 25, 75 або 150 мг/кг/добу) у період органогенезу (з 6 до 16 дня після коїтусу). Селуметиніб у дозі до 75 мг/кг 2 р/д добре переносився без ознак токсичного впливу на материнський організм, але спричиняв ембріолетальність, зниження середньої маси плода, вади розвитку плода, включаючи відкриття очей, неповне закриття черевної стінки або розщеплення піднебіння при дозі ≥12,5 мг/кг маси тіла. NOEL для виживаності й розвитку ембріона та плода в цьому дослідженні становила 2,5 мг/кг 2 р/д. В опорному дослідженні ЕФР селуметинібу гідросульфат вводили самицям мишей (22/група) у дозах 0, 2,5 або 37,5 мг/кг 2 р/д під час органогенезу (6–16 ДВ після коїтусу). Введення в дозі 37,5 мг/кг 2 р/д призвело до зниження кількості живих плодів і збільшення частоти відкриття очей та розщеплення піднебіння. Вага плода та вага потомства знижувалися при високому рівні дози. NOAEL для токсичного впливу на материнський організм, вад розвитку та генетичних варіантів плода становив 2,5 мг/кг 2 р/д.

У дослідженні підбору діапазону доз для оцінки пери- та постнатального розвитку, спареним мишам CD-1 (8/група) вводили дозу 0, 5, 12,5, 25, 40 або 75 мг/кг 2 р/д (загальні дози 0, 10, 25, 50, 80 або 150 мг/кг/добу) з 6-го ДВ до 15-го дня лактації (ДЛ). Іншій групі вводили дозу 75 мг/кг 2 р/д (150 мг/кг/добу) з 15-го ДВ до 15-го ДЛ. Самиці мишей, що залишилися живими, покоління F0 і їхнє потомство були умертвлені на 15-й ДЛ. Введення селуметинібу в дозі ≥40 мг/кг 2 р/д було пов'язане з клінічними ознаками; тварини, які мали клінічні ознаки, не народжували потомство. Найменший приріст маси тіла матері спостерігався при дозі ≥5 мг/кг 2 р/д. У цьому дослідженні було спостережено ембріофетальну смерть, зокрема загальна втрата потомства (≥25 мг/кг 2 р/д), зниження життєздатності потомства (≥25 мг/кг 2 р/д) та зниження ваги дитинчат (≥12,5 мг/кг 2 р/д). Несприятливі клінічні ознаки, пов'язані з селуметинібом, відзначені в дитинчат покоління F1 у післяпологовий період, як правило, були пов'язані зі зниженням життєздатності при застосуванні доз ≥12,5 мг/кг 2 р/д. Інші зміни, що спостерігалися в потомства, які пов'язували з селуметинібом, охоплювали помутніння кришталика, відкриття очей, розщеплення піднебіння або ротацію задніх кінцівок всередину при застосуванні доз ≥12,5 мг/кг 2 р/д. На підставі результатів цього дослідження дози селуметинібу 0,5, 2 та 7,5 мг/кг 2 р/д були обрані для подальшої оцінки в остаточному дослідженні пери- та постнатального розвитку в мишей.

У остаточному дослідженні пери- та постнатального розвитку групам з 25 спарених самиць мишей CD1 (F0) вводили селуметинібу гідросульфат або наповнювач у дозах 0, 0,5, 2 або 7,5 мг/кг 2 р/д (загальні дози 0, 1, 4 та 15 мг/кг/добу). Введення препарату вагітним мишам починалося на 6 ДВ і тривало до 20 ДЛ (миші, які давали потомство) або до 22 ДВ (миші, які не давали потомство). Введення селуметинібу вагітним мишам з 6 ДВ до 20 ДЛ призводило до зниження маси тіла дитинчат, і менша кількість дитинчат відповідала критерію звуження зіниці на 21-й день після пологів при введенні дози 7,5 мг/кг 2 р/д. Частота вад розвитку (відкриття ока(очей) та розщеплення піднебіння) була підвищена при всіх рівнях доз, тому NOAEL встановити не вдалося.

Переклад вірно
Бакун А.М.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Селуметиніб продемонстрував потенційну можливість завдати шкоди ембріофетальному розвитку та виживаності в мишей. Дослідження токсичності для ембріофетального розвитку на інших видах тварин, які не належать до гризунів, не проводилося. Жінкам з дітородним потенціалом було рекомендовано використовувати ефективні методи контрацепції.
ембріотоксичність	Див. «Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток» у таблиці вище.
пренатальна і постнатальна токсичність	Див. «Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток» у таблиці вище.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження токсичності селуметинібу для нестатевозрілих тварин не проводилися. Результати завершених доклінічних досліджень безпеки вважаються такими, що мають потенційне значення для пацієнтів дитячого віку, а також такими, які можна контролювати та керувати ними у цій популяції пацієнтів.
6) місцева переносимість	Дослідження місцевої переносимості не проводилися, оскільки пероральне застосування є клінічним шляхом введення селуметинібу.
7) додаткові дослідження токсичності:	Н/З
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження антигенних властивостей не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо імунологічних ефектів селуметинібу в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.
Імунотоксичність	Дослідження імуногенних властивостей не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо імунологічних ефектів селуметинібу в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.
дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводилися, оскільки вважається, що основні одержані доклінічні дані, зумовлені фармакологічними властивостями селуметинібу.
лікарська залежність	Дослідження залежності не проводилися, оскільки не існувало переконливих доказів щодо наявності будь-якої побічної дії на центральну та периферичну нервову систему в межах фармакологічних досліджень безпечності та токсичності за повторних введень або клінічних випробувань.
токсичність метаболітів	N-десметилселуметиніб не проявив мутагенності в бактеріальному тесті Еймса і не проявив генотоксичності в тесті на клітинах лімфоми мишей L5178Y tk у присутності та відсутності метаболічної активації S9.
токсичність домішок	AZ11910553 (також відомий як сульфат бічного ланцюга селуметинібу) є проміжним продуктом та продуктом гідролітичного розпаду лікарського засобу селуметинібу гідросульфату. При тестуванні в in vitro тесті на мутації на бактеріях (Еймса) було виявлено докази мутагенного потенціалу в штамі *Salmonella typhimurium* TA1535 у присутності системи метаболічної активації печінки щурів (S9). Дослідницький тест Еймса для цього позитивного мутагенного ефекту був проведений з використанням 3 гістидин-залежних штамів S. typhimurium TA1535, TA1535NR та YG7127, за відсутності та у присутності S9 щурів. Штам YG7127 є нокаутом ферменту нітроредуктази у штамі TA1535 і був включений для визначення того, чи був позитивний результат у штамі TA1535 специфічним для бактерії. Штам YG7127 був негативним у цьому дослідженні, тоді як штами TA1535 і T1535NR зберегли позитивний сигнал, що вказує на те, що за спостережуваний сигнал відповідає фермент нітроредуктаза. Тому AZ11910553 вважається немутагенним, оскільки позитивний мутагенний результат не стосується клітин ссавців. AZ11910553 не індукував мікроядра в культивованих клітинах L5178Y після обробки за відсутності та в присутності S9 у концентраціях до 1 мМ, максимальної

Переклад вірно
Бакун А.О.
Фахівець з регуляторних питань
30.05.2025 р.

	рекомендованої концентрації для мікроядерних тестів in vitro. Ефір селуметинібу AFBI, вихідний матеріал при виробництві селуметинібу гідросульфату, був оцінений в тесті Еймса в присутності та зі відсутності S9 і, як було показано, індукує значуще збільшення числа ревертантних колоній у штамі *S. typhimurium* TA98 у присутності суміші S9. Домішки ефіру селуметинібу DAFN (метил 2,4-діаміно-3-фтор-5-нітробензоат) та AZ11129886 (4-бром-2-хлоранілін) були оцінені в тесті на мутації на бактеріях in vitro і показали, що вони не є мутагенними. Рівень мутагенних або потенційно мутагенних домішок контролюється в процесі виробництва відповідно до настанови ICH M7(R1).
Інше	**Фототоксичність** Фототоксичність селуметинібу гідросульфату оцінювали в аналізі захоплення нейтрального червоного in vitro нафібробластах Balb/c 3T3 при концентраціях 0,316, 1,0, 3,16, 10,0, 31,6, 100,0, 316,0 та 1000 мкг/мл. Селуметиніб не був фототоксичним при використанні 100 мкг/мл, найвищої рекомендованої концентрації згідно з настановою ICH S10 (Оцінка фотобезпеки фармацевтичних препаратів, 2013). При концентраціях ≥316 мкг/мл селуметиніб поглинав світло в УФ-діапазоні для фототоксичності та демонстрував підвищену цитотоксичність у присутності УФ-світла в аналізі захоплення нейтрального червоного 3T3.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	**Резюме токсикології** Доклінічний профіль безпеки селуметинібу відповідав очікуваній первинній фармакології цього класу препаратів. Основними органами-мішенями були шкіра, шлунково-кишковий тракт і кістки. Мінералізація м'яких тканин була відзначена в низці органів гризунів. Усі зміни, крім мінералізації м'яких тканин, продемонстрували докази зворотності. Токсичність для органів-мішеней спостерігалася при дії, що подібна або перевищує клінічну експозицію при застосуванні дози 25 мг/м^2 2 р/д. Селуметиніб не показав жодних ознак генотоксичності in vitro в бактеріях або клітинах ссавців, але індукував мікроядра в кістковому мозку мишей in vivo, що вважається наслідком анеугенності. Селуметиніб не продемонстрував жодних ознак канцерогенності у дослідженнях 6-місячних трансгенних мишей CByB6F1/Tg rasH2 та 2-річних пацюків лінії Han Wistar. Селуметиніб не впливав на фертильність самців або самиць мишей, але продемонстрував потенційні несприятливі ефекти на ембріофетальну виживаність та розвиток при експозиції, нижчій за клінічну експозицію у 25 мг/м^2 2 р/д. Наостанок слід зазначити, що доклінічний профіль безпеки селуметинібу підтримує використання селуметинібу за пропонованим показанням.

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.

	Висновок Ця програма доклінічних досліджень підтримує використання селуметинібу за пропонованим показанням.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	/підпис/ (підпис) ПРАМОД ДЖОШІ (PRAMOD JOSHI) (ПІБ)

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
30.05 2025 р.