

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Елагере
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
2) проведені дослідження	так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Функціональну активність та механізм дії (МД) мірветуксимабу соравтансину оцінювали в численних дослідженнях <i>in vitro</i>. Маломолекулярний цитотоксин DM4 є мایتансіноїдом, класом антимітотичних засобів, які індукують метафазну зупинку клітин, що діляться, що призводить до загибелі клітин. Дослідження механізму дії продемонстрували, що після зв'язування FRα мірветуксимаб соравтансин зазнає рецепторно-опосередкованої інтерналізації та подальшої лізосомальної деградації, що призводить до внутрішньоклітинного вивільнення цитотоксичних катаболітів, що містять DM4. Зв'язування катаболітів DM4 з тубуліном порушує мережі мікротрубочок у клітині, що призводить до зупинки клітинного циклу та апоптотичної загибелі клітин. Дані <i>in vitro</i> демонструють позитивну кореляцію між рівнем експресії FRα, кількістю утворених катаболітів та чутливістю клітин до мірветуксимабу соравтансину. Мірветуксимаб соравтансин не був специфічно активним проти клітин з низьким рівнем експресії FRα або проти FRα-негативних клітин; однак використання клітинних аналізів зі змішаною популяцією FRα-позитивних і негативних клітин дало докази вбивства сторонніх спостерігачів, де сусідні FRα-негативні клітини були вбиті через проникнення позаклітинних ліпофільних цитотоксичних катаболітів, що містять DM4. Ця здатність вбивати сторонніх спостерігачів може сприяти ефективності мірветуксимабу соравтансину при пухлині, які гетерогенно експресують FRα.

	Дослідження <i>in vitro</i> показали, що основним способом дії антитіла M9246A є полегшення доставки корисного навантаження до клітини. Антитіло M9346A має обмежену імунну ефекторну активність <i>in vitro</i> в аналізах цитотоксичності, опосередкованої антитілами, залежних від клітин (ADCK) та антитілозалежних клітинних фагоцитозів (ADCP). Мірветуксимаб соравтансин, а не антитіло M9346A, викликав помітне збільшення відсотка клітин у G2/M фаза мітотичного циклу. Мірветуксимаб соравтансин був високоефективним проти FRα-позитивних пухлинних ксенотрансплантатів у моделях мишей з ослабленим імунітетом (SCID). Часткові та/або повні регресії в ксенотрансплантатних моделях FRα-позитивного раку яєчників спостерігалися після одноразового внутрішньовенного введення мірветуксимабу соравтансину в дозах, які добре переносилися.
2) вторинна фармакодинаміка	Окремі вторинні фармакодинамічні дослідження не проводилися. Потенційні, нецільові, токсикологічні ефекти мірветуксимабу соравтансину були досліджені в токсикологічних дослідженнях, проведених з корисним навантаженням.
3) фармакологія безпеки	DM4 інгібував струм hERG на 3,1% (10 мкМ) і 16,6% (60 мкМ) проти 2,2% (0 мкМ) у контрольних клітинок. S-метил DM4 збільшив струм hERG на 6,7% (10 мкМ) і пригнічував струм hERG на 4,4% (60 мкМ) проти 1,58% (0 мкМ) у контрольних клітинок. CK50 було оцінено як >60 мкМ для обох сполук. У токсикологічному дослідженні повторних доз, в якому вводили 0, 2, 4 та 8 мг/кг в/в один раз на три тижні протягом чотирьох доз (Q3Wx4), не спостерігалось жодних змін у життєвих показниках мірветуксимабу соравтансину у життєвих показниках, артеріальному тиску, інтервалі PR, тривалості QRS, інтервалі QT, інтервалі QT (QTc), інтервалі RR або частоті серцевих скорочень протягом фази дозування (10 та 52 дні) або фази відновлення (дні 10 та 52). 10/12 та 31/33 (М/Ф)).
4) фармакодинамічні взаємодії	Мірветуксимаб соравтансин - це препарат, який специфічно націлений на рецептор альфа-фолатів; інших препаратів проти того ж рецептора немає. Фармакодинамічні лікарські взаємодії навколо цього рецептора несподівані.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Методи були перевірені для кількісного визначення інтактного ADC, загального антитіла (TaB) та антилікарських антитіл (ADA) за допомогою аналізів зв'язування ліганду. Перевірені методи

	кількісного визначення вільного корисного навантаження DM4 та його метильованого метаболіту, S-метил DM4, використовували мас-спектрометрію танDEMної рідинної хроматографії (LC/MS). Біоаналітичні методи, що використовуються для підтримки GLP-сумісних досліджень мірветуксимабу соравтансину, були повністю перевірені відповідно до застосовних вказівок ICH/FDA.
2) всмоктування	Мірветуксимаб соравтансин є внутрішньовенним препаратом. Поглинання вважається завершеним (100%).
3) розподіл	Зв'язування DM4 з білком плазми крові у щурів, мавп та людини становило > 99% без помітних видових відмінностей. Зв'язування білка плазми S метил DM4 становив > 99% для людей та щурів і приблизно 96% для мавп. Середні коефіцієнти концентрації крові до плазми ex vivo коливалися від 0,657 до 0,846 у щурів, що свідчить про відсутність переважної асоціації радіоактивності з клітинним компонентом крові. У дослідженні з радіоміченою диспозицією вводилася одноразова внутрішньовенна доза M9346a-сульфо-SPDB- [3H] -DM4 для самців щурів Спраг Доулі. Тканинами з найвищими максимальними спостережуваними концентраціями радіоактивності були печінка, кістковий мозок, легені, нирки та селезінка. Концентрації в більшості тканин досягли максимуму через 1 - 24 години після дози, а потім зменшувалися протягом дослідження, за винятком очей, де концентрація досягла піку через 168 годин після дози. Менше 3% радіоактивності плазми було в тканині мозку.
4) метаболізм	Дослідження метаболізму in vitro проводилися з корисним навантаженням, DM4 та його метаболітом S-метилу DM4. Серед ферментів CYP450 CYP3A4 був ідентифікований як переважаючий ізофермент CYP450, відповідальний за біотрансформацію DM4 та S-метилу DM4 у мікросомах печінки людини. Метаболізм in vivo оцінювали після одноразової внутрішньовенної дози M9346A-сульфо-SPDB-[3H]-DM4 для самців щурів. Біліарний метаболічний профіль з жовчних проток канюльовані самці щурів в основному складалися з DM4-сульфо-SPDB-лізину, S-метил-DM4 сульфоксиду, DM4-сульфотіосмасляної кислоти (DM4-сульфо-TBA) та DM4-сульфонової кислоти. S-метил-DM4 сульфоксид, DM4-сульфо-SPDB-лізин, S-метил DM4 та DM4 були єдиними метаболітами,

	ідентифікованими в сечі. DM4 та S-метил DM4 були первинними метаболітами плазми.
5) виведення	Після одноразової внутрішньовенної дози M9346A Sulfo SPDB [3H] DM4 до жовчних проток інтактні самці щурів, екскреція калу була переважним шляхом елімінації, що становить в середньому 62,3% дози, причому незначна частка дози виявлялася в сечі (2,27%). У щурів з канюльованими жовчними протоками спостерігався переважний шлях елімінації жовчовивідними шляхами (19,1% дози), причому невеликі частки дози виявлялися в калі (4,4%) та сечі (< 1%).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	DM4 і S-метил DM4 не були прямими інгібіторами CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 або 3A4/5 в мікросомах печінки людини. DM4 був залежним від часу інгібітором CYP3A4 з KI і k _{inact} значення 2,92 мкМ і 0,193 хв відповідно (тестостерон 6β-гідроксилаза); KI і k _{inact} значення становили 5,95 мкМ і 0,322 хвилини-1, відповідно (мідазолам 1'-гідроксилаза). S-метил DM4 був слабким залежним від часу інгібуванням CYP2C8 та CYP2C9. Не було доказів індукції CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4 у гепатоцитах людини через вплив DM4 та S-метилу DM4 у концентраціях до 3 мкМ. DM4 та його метаболіт S-метил DM4 є субстратами транспортера витоку MDR1, але не є інгібіторами транспортера витоку MDR1.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ніяких додаткових досліджень не проводилося
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Мірветуксимаб соравтансин переносився без смертності після одноразового введення 1, 3, 5 та 10 мг/кг в/в мавпам циномольгус. Непобічні клінічні спостереження, пов'язані з мірветуксимабом соравтансином, обмежувалися шкірними ефектами. Несприятливі мікроскопічні результати гіпоцелюлярності лімфатичних вузлів та кісткового мозку, пов'язані з мірветуксимабом соравтансином, корелювали зі змінами клінічної патології (зниження кількості лейкоцитів (лейкоцитів) та лімфоцитів). Всі зміни в гематологічних параметрах усунулися до 7 дня; не було змін від оцінок 14, 21 та 28 днів. За умов цього дослідження найвищою несерйозно токсичною дозою (HNSTD) була найвища перевірена доза (10 мг/кг); рівень без спостережуваних побічних ефектів (NOAEL) становив 3 мг/кг.

	Результати токсичності, пов'язані з одноразовою внутрішньовенною дозою DM4 у мишей, включали захворюваність та мікроскопічні спостереження в шлунково-кишковому тракті та гіпоцелюлярність у кістковому мозку та лімфатичних органах у дозах $\geq 3,12$ мг/кг. DM4 додатково оцінювали як разову внутрішньовенну дозу у мишей CD-1 без смертності до дози 1,6 мг/кг та мінімальною втратою маси тіла. Максимально переносима доза (MTD) для DM4 становила 1,6 мг/кг/доза у миші. Одноразова доза DM4 0,1 мг/кг в/в у мавп циномолгус була пов'язана з клінічними патологічними змінами, включаючи легку лейкопенію, головним чином через нейтропенію, яка мікроскопічно відповідала виснаженню кісткового мозку. Було відзначено тимчасове підвищення значень лужної фосфатази без кореляційних мікроскопічних знахідок у печінці. Зниження параметрів еритроцитів та збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось у більшості тварин як у групах DM4, так і у групах транспортерів. Профіль токсичності малої молекули як у мавп, так і у мишей подібний до профілю, встановленого за допомогою мірветуксимабу соравтансину, що вказує на те, що виявлені токсичності пов'язані з корисним навантаженням DM4.
2) токсичність у разі повторних введень	Мірветуксимаб соравтансин переносився без смертності після повторних в/в доз 2, 4 та 8 мг/кг, які вводили один раз на три тижні протягом чотирьох послідовних доз (Q3Wx4). Ефекти, пов'язані з тестовими статтями після повторного введення мірветуксимабу соравтансину, включали шкірні спостереження в місці ін'єкції та інших ділянках шкіри. Зміни клінічної патології включали збільшення кількості лейкоцитів, збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, підвищення концентрації фібриногену, зниження концентрації альбуміну (лише у чоловіків), підвищення концентрації глобуліну, зниження співвідношення альбумін:глобулін та зниження кровотворення (зниження маси еритроцитів, абсолютної кількості ретикулоцитів та кількості лейкоцитів). Офтальмологічні результати включали пігментацію рогівки та мікроцисти рогівки. Макроскопічні спостереження на термінальній жертві включали шкірні спостереження, які корелювали з мікроскопічними знахідками. Мікроскопічні результати, відзначені в епітелії рогівки, включали дегенерацію/некроз, пігментацію та ослаблення; повіки мали ознаки дегенерації/некрозу епітелію. Часткова або повна

	зворотність була відзначена для всіх вищезазначених результатів після 5-тижневої фази відновлення, за винятком результатів офтальмологічного обстеження пігментації рогівки (включаючи новорозвинену пігментацію, помічену у однієї жінки, яка отримала 8 мг/кг/дозу). Виходячи з умов цього дослідження, мірветуксимаб соравтансин 8 мг/кг, що застосовували Q3Wx4, було пов'язано з несприятливими офтальмологічними ефектами (ослаблення епітелію рогівки) у мавп циномольтус; NOAEL становив 4 мг/кг.
3) генотоксичність: in vitro	Оцінка генотоксичності in vitro з використанням аналізу зворотної мутації бактерій була негативною для DM4 та S-метилу DM4. DM4 та інші похідні майтанзину зв'язують мікротрубочки, що призводить до порушення мереж мікротрубочок, зупинки фази G2/M та загибелі клітин.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	DM4 та S-метил DM4 оцінювали в мікроядерному тесті кісткового мозку щурів, стандартному аналізі генотоксичності in vivo, який використовується для ідентифікації агентів, які пошкоджують хромосоми. Відповідно до способу дії, DM4 та S-метил DM4 були позитивними в мікроядерному аналізі.
4) канцерогенність: довгострокові дослідження короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості додаткові дослідження	Згідно ICH S9, дослідження канцерогенності не потрібні для терапевтичних засобів, призначених для лікування пацієнтів із запущеним раком; тому дослідження канцерогенності не проводилося.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток ембріотоксичність пренатальна і постнатальна токсичність дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Згідно ICH S9, дослідження репродуктивної токсичності або токсичності розвитку не вважаються важливими для препаратів, призначених для лікування пацієнтів із запущеним раком; тому репродуктивних досліджень або досліджень розвитку не проводилося. Корисне навантаження мірветуксимабу соравтансину, DM4 (S-метил DM4), є цитотоксичною, націлена на клітини, що швидко діляться, є кластогенним і належить до класу сполук (майтансиноїдів), для яких токсичність розвитку/тератогенність описана в літературі (Сейбер 1978; Ісселл 1978).

6) місцева переносимість	Місцеву толерантність оцінювали в рамках дослідження GLP з повторними дозами на мавпах циномольгус і базувалася на клінічних спостереженнях та оцінках анатомічної патології. Мірветуксимаб соравтансин, пов'язані з мікроскопічними спостереженнями під час термінальної жертви, були відзначені в місцях внутрішньовенного введення тваринам, яким отримували 8 мг/кг/дозу, найвищу перевірену дозу. Мікроскопічними знахідками в місцях внутрішньовенного введення були виразка/ерозія епітелію, набряк підшкірного покриву та поверхневі ексудати. Мікроскопічні знахідки, відзначені під час кінцевої жертви, не були знайдені під час некропсії відновлення, що свідчить про ознаки одужання.
7) додаткові дослідження токсичності:	Додаткових досліджень токсичності не проводилося.
антигенність (утворення антитіл)	Умови, коли додаткові імунотоксикологічні оцінки були б корисними, як зазначено в ICH S8, не застосовувалися, включаючи відсутність доказів імуномодуляції у стандартних токсикологічних дослідженнях, відсутність структурної подібності з відомими імуномодуляторами, фармакологічні властивості та механізм дії мірветуксимабу соравтансину та відсутність доказів імунотоксичності в клініці. Тому дослідження антигенності та імунотоксикології не проводилися.
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	Відповідно до ICH M3 (R2) механістичні дослідження можуть бути корисними, якщо попередні неклінічні або клінічні результати з продуктом або супутніми продуктами вказували на особливі проблеми безпеки. Оскільки неклінічні та клінічні результати не вказували на особливі проблеми безпеки, додаткові механістичні дослідження не проводилися.
лікарська залежність	Відповідно до ICH M3 (R2) необхідні дослідження залежності для сполук, які розподіляються в мозок і виробляють активність центральної нервової системи. Оскільки вони не стосуються мірветуксимабу соравтансину, дослідження залежності не проводилися.
токсичність метаболітів	DM4 та S-метил-DM4 були первинними метаболітами мірветуксимабу соравтансину. Токсичність DM4 оцінювали в дослідженні однієї дози на мавпах (CRT14-001). Крім того, токсикологічні профілі DM4 та S-метилу DM4 були розглянуті в розділі «Інші токсикологічні дослідження, підтримка токсичності для кваліфікації специфікації». Ніяких інших метаболітів не було

	виявлено на рівні токсикологічного занепокоєння, тому додаткові дослідження метаболітів не проводилися.
токсичність домішок	Не було виявлено домішок на рівні токсикологічного занепокоєння, тому дослідження домішок не проводилися.
інше	Офтальмологічну оцінку мірветуксимаба соравтансина проводили на самцях кроликів породи Голландська поясна. Внутрішньовенне введення мірветуксимаба соравтансина (4, 8 та 12 мг/кг/доза) один раз на три тижні призвело до клінічних проявів на шкірі та в очах, офтальмологічних проявів мікроцист роگیтки та мікроскопічних змін незначного ослаблення та дегенерації/некрозу епітелію роگیтки. Під час тритижневої відновної некропсії були відзначені ознаки одужання для всіх результатів аж до найвищої оціненої дози 12 мг/кг/дозу. Тяжкість очних результатів збільшувалася зі збільшенням інтенсивності дози. Прийом мірветуксимабу соравтансину (до 12 мг/кг/доза) за щотижневим графіком самцям голландських кроликів призвело до подібних результатів, як і при застосуванні один раз на три тижні; однак тяжкість симптомів посилювалася, і протягом 3-тижневого періоду спостереження було відсутнє відновлення. Хоча зміни з боку очей були відзначені в обох оцінених схемах дозування, графік один раз на три тижні, який є клінічним графіком дозування, показав найменш тяжкі наслідки, і ознаки одужання були відзначені для всіх змін.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Мірветуксимаб соравтансин (IMGN853) - це кон'югат антитіла-препарат (ADC), який зв'язується з високою специфічністю та спорідненістю з фолатним рецептором альфа (FR α , також відомий як фолатний рецептор 1 [FOLR1], білок, пов'язаний з глікозилфосфатидилінозитолом). FR α має обмежену нормальну експресію тканин і високу експресію у кількох солідних пухлин, особливо в серозному епітеліальному раку яєчників. Цей ADC складається з моноклонального антитіла проти FR α (імуноглобулін G1 [IgG1]), приєднаного через розщеплюваний лінкер до цитотоксичного майтансиноїду DM4. Майтансиноїди є антимітотичними агентами, які інгібують полімеризацію тубуліну та складання мікротрубочок, що призводить до зупинки клітинного циклу та апоптозу. Мірветуксимаб соравтансин містить в середньому 3,4 молекули DM4, зв'язаних з антитілом (анти-FR α).

	Функціональну активність та механізм дії (МД) мірветуксимабу соравтансину оцінювали в численних дослідженнях <i>in vitro</i>. Маломолекулярний цитотоксин DM4 є майтансіноїдом, класом антимітотичних засобів, які індують метафазну зупинку клітин, що діляться, що призводить до загибелі клітин. Дослідження МОА продемонстрували, що після зв'язування FRα мірветуксимаб соравтансин зазнає рецепторно-опосередкованої інтерналізації та подальшої лізосомальної деградації, що призводить до внутрішньоклітинного вивільнення цитотоксичних катаболітів, що містять DM4. Зв'язування катаболітів DM4 з тубуліном порушує мережі мікротрубочок у клітині, що призводить до зупинки клітинного циклу в G2/M фаза мітотичного циклу та апоптотична загибель клітин. Мірветуксимаб соравтансин був високоефективним проти FRα-позитивних пухлинних ксенотрансплантатів у моделях мишей з ослабленим імунітетом (SCID). Часткові та/або повні регресії в ксенотрансплантатних моделях FRα-позитивного раку яєчників спостерігалися після одноразового введення мірветуксимабу соравтансину в дозах, які добре переносилися. Мавпу циномолгус було визначено як найбільш підходящий вид тварин для токсикологічної оцінки мірветуксимабу соравтансину на основі оцінки гомології послідовності генів FOLR1, аналізів зв'язування <i>in vitro</i> та аналізу ІНС експресії білка FRα на свіжих заморожених ділянках тканини з використанням мірветуксимабу соравтансину. Токсичність та токсикокінетичний профіль мірветуксимабу соравтансину оцінювали після одноразового та повторного внутрішньовенного введення мавпі циномолгус. Очні зміни внаслідок дії мірветуксимабу соравтансину оцінювали у самців голландської поясної породи кролів у дослідженнях повторного в/в введення. Корисне навантаження малої молекули, DM4, оцінювали в дослідженнях токсичності одноразової дози на мишах та мавпах циномолгус. Органі-мішені, ідентифіковані при введенні мірветуксимабу соравтансину мавпам циномолгус, обмежувалися шкірним та клітинним виснаженням кісткового мозку та лімфоїдних тканин. Після повторного впливу мірветуксимабу соравтансину очні зміни стали очевидними в епітелії рогівки як у мавп, так і у кроликів. Профіль токсичності мірветуксимабу соравтансину був подібним до профілю лише DM4, що вказує на те, що виявлені токсичності обумовлені цитотоксичним корисним
--	---

	навантаженням. Крім того, DM4 та метаболіт, S-метил DM4, оцінювали in vitro на потенціал генотоксичності в аналізі зворотної мутації бактерій та in vivo у щурів Спраг Доулі для оцінки кластогенності. Оцінка генотоксичності in vitro з використанням аналізу зворотної мутації бактерій була негативною для DM4 та S-метилу DM4. Навпаки, і відповідно до фармакологічного механізму дії мірветуксимабу соравтансину, як DM4, так і S-метил DM4 були позитивними в мікроядерному аналізі кісткового мозку щурів. Загальна неклінічна оцінка мірветуксимабу соравтансину підтверджує його використання для лікування онкологічних хворих.
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Мейджер з реєстрації
Галамай Г.

ЗВІТ
про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елагере
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Алмак Фарма Сервісез (Айрленд) Лімітед
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Перше дослідження на людях для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки IMGN853 у дорослих з раком яєчників та іншими FOLR1-позитивними солідними пухлинами, фази I Версія 11 (Поправка 10) 02 вересня 2015 року IMGN 853-0401 NCT01609556
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 червня 2012 по 19 березня 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки та Канада
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних, яких спонсор клінічного випробування планував залучити до клінічного випробування:

	209 пацієнтів (збільшення дози: 69 пацієнтів; розширення дози: 140 пацієнтів) Фактична кількість досліджуваних: 206 (збільшення дози: 69 пацієнтів; розширення дози: 137 пацієнтів) Безпека: 206 пацієнтів Фармакокінетика: 205 пацієнтів Оцінка ефективності: 204 пацієнтів Імуногенність: 205 пацієнтів СА-125 оцінювалось у: 122 пацієнтів
10. Мета та вторинні клінічного випробування цілі	Первинні: - Визначити максимальну переносиму дозу (МПД) та рекомендовану дозу фази 2 (РД2Ф) мірветуксимабу соравтансину при внутрішньовенному введенні (IV). Вторинні: - Оцінити безпеку та переносимість мірветуксимабу соравтансину. - Оцінити ефективність первинних, профілактичних стероїдних очних крапель у запобіганні або зменшенні кератопатії та/або помутніння зору (Когорта 5). - Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) мірветуксимабу соравтансину при в/в введенні. - Описати будь-які попередні докази протипухлинної активності мірветуксимабу соравтансину. - Охарактеризувати імуногенність мірветуксимабу соравтансину.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим, нерандомізованим дослідженням з безпеки, фази I, ФК та фармакодинамічного дослідження мірветуксимабу соравтансину у дорослих пацієнтів із солідними пухлинами, які рецидивують і були рефрактерними до стандартної терапії. Дослідження складалося з фази ескалації дози, яка оцінювала 2 схеми дозування мірветуксимабу соравтансину та до 5 груп розширення дози при МПД. Початкова схема дозування мірветуксимабу соравтансину вводила 1 день кожні 21 день (кожні 3 тижні [Q3W]) (схема А), причому дози розраховувалися на основі загальної маси тіла (TBW). Ескалація дози розпочалася з 0,15 мг/кг і тривала через 7,0 мг/кг. Попередні дані про безпеку та ФК, зібрані під час збільшення дози, призвели до зміни протоколу, які включали 2 зміни дозування: розрахунок дози на основі

	скоригованої ідеальної маси тіла (СІМТ) та вивчення додаткового графіка дозування, мірветуксимаб соравтансин вводять у дні 1, 8 та 15 кожні 28 днів (змінений тижневий графік дозування) (схема В). Дози за схемою В коливалися від 1,1 мг/кг до 2,5 мг/кг СІМТ. МПД та РД2Ф у Складі А були визначені як 6 мг/кг СІМТ Q3W, а МПД за Складом В було визначено 2,0 мг/кг СІМТ. Схема А при МПД (6,0 мг/кг СІМТ Q3W) була схемою дозування, що використовується для когорт розширення дози; планові когорти розширення включали пацієнтів з епітеліальним раком яєчників (ЕРЯ), раком ендометрію та недрібноклітинним раком легенів (NSCLC). Жоден пацієнт не був зарахований до когорти NSCLC.
12. Основні критерії включення	Основні критерії прийнятності для всіх пацієнтів: Пацієнти мали бути віком ≥ 18 років і мати статус ефективності Східної кооперативної онкологічної групи 0 або 1. Пацієнтів слід було виключити, якщо вони мали периферичну нейропатію > 1 ступеня або активне або хронічне порушення рогівки. Фаза ескалації дози: Усі пацієнти мали мати патологічно задокументовану запущену солідну пухлину, яка була рефрактерною до стандартного лікування, для якого не було стандартного лікування, або пацієнт відмовився від стандартної терапії. • Пацієнти могли мати вимірюване або невимірне захворювання. • Не було верхньої межі кількості отриманих попередніх схем лікування. • Зарахування без попередньої документації експресії пухлини FOLR1 обмежувалося ЕРЯ (серозним або ендометріюїдним), первинним раком очеревини, раком маткової труби, раком ендометрію (серозним або ендометріюїдним) або аденокарциномою NSCLC або бронхоальвеолярною карциномою (BAC), оскільки вони мають високу частоту позитивності FOLR1. Пацієнти з типами пухлин, не перерахованими вище, повинні були мати підтвердження $\geq 1\%$ пухлинних клітин з $\geq 1+$ позитивністю FOLR1 за допомогою імуногістохімії (IHC) перед зарахуванням (див. Лабораторний посібник щодо процедур скринінгу IHC).

	Когорта розширення дози 1: У пацієнтів повинен був бути гістологічно підтверджений ЕОК, первинний рак очеревини або рак маткової труби. • Пацієнти мали мати резистентне до платини захворювання, яке визначалося як захворювання, яке реагувало на первинну терапію платиною, а потім прогресувало протягом 6 місяців, або захворювання, яке прогресувало протягом або протягом 6 місяців після завершення наступної терапії платиною. • У пацієнтів повинно було бути принаймні 1 ураження, яке відповідає визначенню вимірюваного захворювання за критеріями оцінки відповіді у солідних пухлин (RECIST) версії 1.1. • Пацієнти не повинні отримувати більше 5 попередніх схем системного лікування. • Пацієнти повинні були задовольнити мінімальну вимогу позитивності FOLR1 за допомогою ІНС ($\geq 25\%$ фарбування пухлини при інтенсивності $\geq 2+$). • Пацієнти з первинним рефрактерним до платини захворюванням (ті, хто не реагував на схему на основі платини або мали рецидив захворювання протягом 3 місяців після завершення першого режиму на основі платини) були виключені. Когорта розширення дози 2: У пацієнтів повинен був бути гістологічно підтверджений діагноз запущеного або рецидивуючого раку матки. • Пацієнти повинні були отримувати принаймні 1 схему хіміотерапії на основі платини та не більше 5 попередніх схем системного лікування (включаючи цитотоксичну хіміотерапію, гормональну терапію та цільову терапію або будь-яке інше досліджуване лікування в ад'ювантних або метастатичних умовах). • Пацієнти мали мати підтвердження показника $H \geq 100$ для експресії FOLR1 за допомогою ІНС. Когорта розширення дози 3: У пацієнтів повинні були бути гістологічно підтверджені ЕОК, первинний рак очеревини або рак маткової труби, які прогресували після завершення стандартної терапії. • Пацієнти могли мати вимірюване або невимірне захворювання (наприклад, великі маси живота що не можна було точно виміряти), але це можна безпечно зробити біопсію.
--	---

	• Пацієнти повинні бути готові пройти біопсію пухлини до першої дози мірветуксимабу соравтансину та у циклі 2 день 8 ± 3 дні. • Не було верхньої межі кількості отриманих попередніх схем лікування. • Пацієнти повинні були задовольнити мінімальну вимогу позитивності FOLR1 за допомогою ІНС ($\geq 25\%$ фарбування пухлини при інтенсивності $\geq 2+$). • Пацієнти з первинним рефрактерним захворюванням (ті, хто не реагував на схему на основі платини або мали рецидив захворювання протягом 3 місяців після завершення першого режиму на основі платини) були виключені. Когорта розширення дози 4: Пацієнти мали мати гістологічно або цитологічно підтверджений діагноз аденокарциноми NSCLC або BAC і мали бути рефрактерними до стандартної терапії або непереносимістю до неї. (Жоден пацієнт не був зарахований до когорти розширення дози 4 через рішення компанії зосередитися на ендометрії та ЕРЯ для первинного дослідження.) Когорта розширення дози 5: У пацієнтів повинні були бути гістологічно підтверджені ЕОК, первинний рак очеревини або рак маткової труби. • Пацієнти мали мати резистентне до платини захворювання, яке визначалося як захворювання, яке реагувало на первинну терапію платиною, а потім прогресувало протягом 6 місяців, або захворювання, яке прогресувало протягом або протягом 6 місяців після завершення наступної терапії платиною. • Пацієнти мали мати вимірюване або невимірюване захворювання відповідно до RECIST версії 1.1. • Пацієнти повинні були отримувати щонайменше 3, але не більше 4 попередніх схем системного лікування. • Пацієнти повинні були задовольнити мінімальну вимогу позитивності FOLR1 за допомогою ІНС ($\geq 25\%$ фарбування пухлини при інтенсивності $\geq 2+$). • Пацієнти з первинним рефрактерним до платини захворюванням (ті, хто не реагував на схему на основі платини або мали рецидив захворювання протягом 3 місяців після завершення першого режиму на основі платини) були виключені.
--	---

13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний продукт: мірветуксимаб соравтансин (IMGN853) Формулювання: Концентрація білка 5,0 мг/мл мірветуксимабу соравтансину була доступна у скляному флаконі об'ємом 20 мл. Спосіб введення: в/в інфузія Режим дозування: Схема А Мірветуксимаб соравтансин 0,15 мг/кг до 7,0 мг/кг (на TBW або CIMT, якщо застосовується) Q3W (21-денний цикл) Схема В Мірветуксимаб соравтансин від 1,1 мг/кг до 2,5 мг/кг (на CIMT) на 1, 8 і 15 дні кожного 28-денного дня цикл Номери серій: P067611001, P067612001, P067612002, P067613002, P067613003
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Рентгенологічні оцінки проводили протягом 28 днів до першої дози та приблизно кожен другий цикл, з дати першої дози до 28-денного спостережного візиту. Протипухлинну активність оцінювали відповідно до RECIST версії 1.1 з використанням наступних кінцевих точок: • Об'єктивний коефіцієнт відповіді (ОКВ; Когорти розширення МПД 1 і 2) • Тривалість відповіді (ТВ) • Виживання без прогресування (ВБП) • Час прогресу
17. Критерії оцінки безпеки	Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри аналізували на основі концентрацій мірветуксимабу соравтансину, загального антитіла, DM4 та S-метилу DM4 після інфузії мірветуксимабу соравтансину у циклі 1 та циклі 3. Розраховані специфічні параметри включали максимальну спостережувану концентрацію в плазмі крові ($C_{\text{макс}}$), час максимальної

	спостережуваної концентрації ($t_{\text{макс}}$), площа під кривою концентрації плазми проти часу від часу прийому дози до часу, що відповідає останній концентрації вище межі кількісного визначення ($AUC_{\text{останній}}$), площа під кривою концентрації плазми проти часу, екстрапольована до нескінченності (AUC_{∞}), період напіввиведення ($t_{1/2}$), об'єм розподілу в стаціонарному стані (V_{ss}), і кліренс (CL). Токсичність, що обмежує дозу (ТОД) та визначення МПД: Токсичність, що обмежує дозу, визначали як побічна подія, що виникає при лікуванні (ПДПЛ) або аномальне лабораторне значення, пов'язане з дослідженим лікуванням, включаючи ті ПДПЛ та аномальні лабораторні значення, які призвели до невідповідності критеріям повторного лікування. Токсичність, що обмежує дозу, вважалася пов'язаною з досліджуванним агентом, якщо не було чітких доказів альтернативного пояснення, і ця атрибуція була погоджена Комітетом з огляду когорт (CRC). Для збільшення дози та визначення МПД для прийняття рішень щодо ескалації дози враховувалися лише ТОД, що виникли протягом першого циклу. Клінічно значущі токсичності або ПДПЛ, які відповідали визначенню ТОД, але виникли після циклу 1 (події, що модифікують дозу), могли бути розглянуті при визначенні РД2Ф. Безпека: - Основними кінцевими показниками безпеки були МПД та РД2Ф. - Вторинні кінцеві показники безпеки включали ПДПЛ та клінічно значущі зміни ≥ 3 ступеня в результатах лабораторних досліджень, фізикального обстеження, електрокардіограми або життєво важливих ознак, а також побічні реакції ока (ПР), що виникли під час лікування. Безпека оцінювалася шляхом моніторингу життєвих показників, лабораторних результатів, фізичних оцінок та збору ПР за інформованою згодою протягом 30 днів після введення препарату останнього дослідження.
18. Статистичні методи	Було визначено шість аналізованих популяцій для використання з різними аналізами: популяція безпеки (включена), популяція ФК, фармакодинамічно оцінена популяція, популяція, що оцінюється ефективність, популяція імунотенності та оцінена популяція Ca-125.

	Офіційного тестування гіпотез не було. Усі описові статистичні аналізи проводилися за допомогою останнього випущеного та доступного статистичного програмного забезпечення SAS, якщо не зазначено інше. Для категоріальних змінних було розраховано кількість та відсоток кожної категорії в межах параметра. Для безперервних змінних були представлені розмір вибірки (n), середнє значення, медіана та стандартне відхилення, а також мінімальне та максимальне значення. Відсутні дані не були зараховані, якщо не вказано інше. Було підготовлено підсумок диспозиції пацієнта; демографічні показники пацієнта та вихідні характеристики. Фармакокінетичні дані були представлені описово та графічно. Дані про концентрацію та всі параметри ФК були перераховані пацієнтами та узагальнені описово за дозою. Для цього дослідження не планувалося офіційного проміжного аналізу; однак, огляд даних про безпеку та наявних попередніх даних ФК був проведений CRC після завершення кожної когорти збільшення дози. План статистичного аналізу повністю описує заплановані аналізи для цього дослідження. Висхідні дози мірветуксимабу соравтансину оцінювали для визначення МПД для обох схем дозування. Фактична кількість пацієнтів, накопичених під час цієї фази, значною мірою визначалася результатами, що спостерігалися під час курсу лікування. Якщо справжня частота ТОД при МПД становила від 10% до 20%, існувала ймовірність спостереження принаймні 1 ТОД у кожній когорті 40 пацієнтів від 98,5% до 99,9%. Якщо справжня частота відповіді на МПД становила 20%, існувала 99,9% ймовірність спостерігати принаймні 1 відповідь у кожній когорті 40 пацієнтів. Враховуючи розмір вибірки в 40 пацієнтів, здатність виявити різницю в 20% (частота розмитості зору, зменшення з 50% до 30%) становить 68% за допомогою односторонньої альфа 20% та статистики тесту Chi-Square. Безпека оцінювалася постійно, окремо та в сукупності в когортах розширення. Якщо в будь-який час $\geq 33\%$ пацієнтів, які отримували лікування в когорті розширення, зазнали ТОД циклу 1, подальше зарахування до цієї когорти припинилося,
--	--

	і було скликано CRC. CRC переглянула всі наявні дані про безпеку та ФК, щоб визначити, як слід продовжувати подальше дозування. Якщо CRC визначив, що дозу слід переглянути під час фази розширення для даної когорти розширення, ця когорта повинна була зареєструвати додаткових пацієнтів у переглянуту дозу для досягнення мети зарахування. Приблизно 209 пацієнтів планувалося включити до дослідження, що дозволило відмовитися від навчання та розширити когорти ескалації дози за потреби.																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Когорти ескалації схем А та В (комбіновані) включали пацієнтів з ЕРЯ (n = 43), NSCLC (n = 6), раком ниркових клітин (n = 5), раком ендометрію (n = 14) та раком шийки матки (n = 1). Когорти розширення дози включали пацієнтів з ЕРЯ (когорти 1, 3 та 5) та раком ендометрію (когорти 2). Вісімдесят шість відсотків пацієнтів мали захворювання ≥ 3 стадії на момент встановлення діагнозу, а 100% пацієнтів з ЕОК мали серозний гістологічний підтип пухлини. Середній вік усіх пацієнтів становив 62 роки (діапазон 37-86 років); 97% пацієнтів були жінками, 91% - білими, а 4% - азіатами.																										
20. Результати ефективності	Короткий зміст ВБП, ОКВ, найкращої об'єктивної відповіді та ТВ для пацієнтів з ЕРЯ та пацієнтів з платинорезистентним ЕРЯ (когорти розширення дози 1, 3 та 5) та для пацієнтів з раком ендометрію (когорти розширення дози 2) наведено нижче. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Розширення ЕРЯ (N = 113)</th><th>Розширення ЕРЯ Платиностійкий (N = 96)</th><th>Розширення ендометрія (N = 24)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ВБП кількість подій</td><td>89</td><td>77</td><td>19</td></tr> <tr> <td>ВБП медіана (місяці) (95% ДІ)</td><td>4.3 (3.9, 5.4)</td><td>4.2 (3.7, 5.4)</td><td>2.8 (1.2, 4.2)</td></tr> <tr> <td>ОКВ (n [%])</td><td>34 (30)</td><td>26 (27)</td><td>2 (8)</td></tr> <tr> <td>ОКВ^a, 95% ДІ</td><td>(21.8, 39.4)</td><td>(18.5, 37.1)</td><td>(1.0, 27.0)</td></tr> <tr> <td>Об'єктивна відповідь повна відповідь/ ремісія (CR), (n [%])</td><td>5 (4)</td><td>3 (3)</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>				Розширення ЕРЯ (N = 113)	Розширення ЕРЯ Платиностійкий (N = 96)	Розширення ендометрія (N = 24)	ВБП кількість подій	89	77	19	ВБП медіана (місяці) (95% ДІ)	4.3 (3.9, 5.4)	4.2 (3.7, 5.4)	2.8 (1.2, 4.2)	ОКВ (n [%])	34 (30)	26 (27)	2 (8)	ОКВ^a , 95% ДІ	(21.8, 39.4)	(18.5, 37.1)	(1.0, 27.0)	Об'єктивна відповідь повна відповідь/ ремісія (CR), (n [%])	5 (4)	3 (3)	0
	Розширення ЕРЯ (N = 113)	Розширення ЕРЯ Платиностійкий (N = 96)	Розширення ендометрія (N = 24)																								
ВБП кількість подій	89	77	19																								
ВБП медіана (місяці) (95% ДІ)	4.3 (3.9, 5.4)	4.2 (3.7, 5.4)	2.8 (1.2, 4.2)																								
ОКВ (n [%])	34 (30)	26 (27)	2 (8)																								
ОКВ^a , 95% ДІ	(21.8, 39.4)	(18.5, 37.1)	(1.0, 27.0)																								
Об'єктивна відповідь повна відповідь/ ремісія (CR), (n [%])	5 (4)	3 (3)	0																								

Об'єктивна відповідь часткова відповідь/ ремісія (PR), (n [%])	29 (26)	23 (24)	2 (8)
ТВ кількість подій	26	22	1
ТВ медіана (тижні) (95% ДІ)	19,3 (18,0, 34,0)	20,0 (18,0, 34,0)	28,6 (-, -)

CR = повна відповідь; PR = часткова відповідь.

^a Об'єктивна відповідь визначається як оцінка дослідника, підтверджена подальшим скануванням принаймні через 4 тижні на CR/PR.

^b ОКВ = CR + PR /загальний.

Примітка: ТВ узагальнено для пацієнтів, які досягли найкращої загальної відповіді лише на CR або PR.

Нижче наведено підсумок ВБП, ОКВ, найкращої об'єктивної відповіді та ТВ пацієнтів з платинорезистентним ЕРЯ (когорти розширення дози 1, 3 та 5) за кількістю попередніх ліній терапії та рівнем експресії FOLR1.

	Одна-три попередн і лінії терапії (n = 48)	> Три попередн і лінії терапії (n = 48)	FOLR1 Низька експресі я (n = 21)	FOLR1 Вираз середній+високи й (n = 75)
ВБП кількість подій	40	37	20	57
ВБП медіана (місяці) (95% ДІ)	5,7 (4,2, 6,8)	3,4 (2,6, 4,3)	3,9 (2,7, 6,8)	4,4 (3,9, 5,6)
ОКВ^{a, b} n (%)	21 (44)	5 (10)	5 (24)	21 (28)
ОКВ 95% ДІ	(29,5, 58,8)	(3,5, 22,7)	(8, 2, 47, 2)	(18,2, 39,6)
Об'єктивн а відповідь PR n (%)	2 (4)	1 (2)	0	3 (4)
Об'єктивн а відповідь PR n (%)	19 (40)	4 (8)	5 (24)	18 (24)

	ТВ кількість подій	17	5	5	17
	ТВ медіана (тижні) (95% ДІ)	20,1 (18,0, 37,3)	16,1 (10,9, 36,4)	20,1 (15,1, 37,3)	19,3 (17,7, 34,0)
CR = повна відповідь; PR = часткова відповідь. ^a Об'єктивна відповідь визначається як оцінка дослідника, підтверджена подальшим скануванням принаймні через 4 тижні на CR/PR. ^b ОКВ = CR + PR /загальний. Примітка: ТВ узагальнено для пацієнтів, які досягли найкращої загальної відповіді лише на CR або PR. У межах підгрупи резистентної до платини ЕРЯ, анти-активність пухлини (ВБП і ОКВ) продемонструвала тенденцію поліпшення зі збільшенням рівня експресії FOLR1 пухлини. Пацієнти з 1-3 попередніми лініями терапії продемонстрували більший антибактеріальний ефект-пухлинна активність (ВБП і ОКВ) порівняно з пацієнтами з >3 попередніми лініями терапії. Оцінки ВБП та ОКВ у пацієнтів з платинорезистентним ЕРЯ, які експресують середній або високий FOLR1 та отримували 1-3 попередні терапії, становили 6,7 місяців та 47% (95% ДІ 30,4, 64,5) відповідно.					
21. Результати безпеки	Більшість ТЕПР, що спостерігалися при розширенні дози, узгоджувалися з тими, що спостерігалися при ескалації. Більшість ПДПЛ були ≤ 2 ступеня тяжкості. Сімдесят дев'ять (38%) пацієнтів повідомили щонайменше про 1 серйозну ПР. Більшість із цих подій були керовані, як продемонструвала низька частота (10%) пацієнтів, які припинили лікування через ПДПЛ, пов'язану з лікуванням. З 206 пацієнтів, які отримували мірветуксимаб соравтансин у цьому дослідженні, 10 пацієнтів померли або під час дослідження, або протягом 28 днів після їх останньої дози. З 10 пацієнтів, які померли, РД призвела до смерті 6 пацієнтів, а аспірація, метастазування в центральну нервову систему, метастатичне новоутворення та пневмонія призвели до смерті 1 пацієнта кожен. В обох режимах дозування в когортах ескалації дози частота ПДПЛ збільшувалася зі збільшенням дози. Цей зв'язок був найбільш очевидним при розладах очей, шлунково-кишкових розладах та розладах нервової системи, а особливо для				

	переважних термінів (PTs) втоми, головного болю, периферичної нейропатії та помутніння зору. На основі огляду профілю безпеки для всіх режимів дозування для розширення було обрано схему А МПД та РД2Ф, 6 мг/кг CIMT Q3W, а 2 мг/кг CIMT IV було оголошено МПД для тижневого режиму дозування (Схема В). Щотижневий режим дозування не оцінювався далі, оскільки він не продемонстрував поліпшення профілю безпеки порівняно з режимом Q3W. У когортах розширення дози найбільш часто спостерігаються ПР були класифіковані під SOC шлунково-кишкові розлади, розлади очей, загальні розлади та умови місця введення, розлади нервової системи, дослідження та порушення метаболізму та харчування. Найпоширенішими PTs у цих SOC були діарея, помутніння зору, підвищення аспартатамінотрансферази, нудота, блювота, головний біль, сухість очей, кератопатія, зниження апетиту, підвищення аланінамінотрансферази та периферична нейропатія. Більше 90% пацієнтів у різних когортах відчували принаймні 1 ПДПЛ, пов'язану з лікуванням. Не було клінічно значущих відмінностей ні в природі, ні в тяжкості ПДПЛ, які спостерігалися у пацієнтів з когортами ЕРЯ та раку ендометрія; або пацієнти, у яких пухлини експресували FOLR1 на низьких, середніх та високих рівнях; або пацієнти, які мали 1-3 попередні лінії терапії, та пацієнти, які мали > 3 попередні лінії терапії. Застосування профілактичних стероїдних очних крапель було пов'язано зі зниженням дози мірветуксимабу соравтансину на 66% внаслідок очних побічних ефектів. Не було кореляції між статусом платинової чутливості пацієнтів та природою або тяжкістю ТЕПР, які відчувають пацієнти. Огляд даних ПДПЛ для серопозитивних пацієнтів ADA не показав клінічно значущих відмінностей від серонегативних пацієнтів.
22. Висновок (заключення)	Протипухлинна активність спостерігалася у пацієнтів незалежно від платинової чутливості. Протипухлинна активність, що спостерігалася у підгруп пацієнтів, пухлини яких стійкі до платини, експресують середній або високий FOLR1 або які отримували принаймні 1, але не більше 3 попередніх ліній терапії, вважалася клінічно значущою на основі оцінок ВБП та ОКВ у цій популяції. Ці результати

	вимагають подальшої оцінки мірветуксимабу соравтансину порівняно з одноагентною хіміотерапією, схваленою в цих умовах. Мірветуксимаб соравтансин переносився добре, профіль безпеки в основному складався з низького ступеня шлунково-кишкових побічних ефектів та помутніння зору, пов'язаного з кератопатією рогівки. ПДПЛ можна було контролювати за допомогою стандартної медичної допомоги та/або модифікації дози, при цьому низька частота (10%) пацієнтів припиняли прийом мірветуксимабу соравтансину через ПДПЛ, пов'язану з лікуванням.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Менеджер з реєстрації
Галамай Г.



**ЗВІТ
про клінічне випробування № 2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елагере
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Алмак Фарма Сервісез (Айрленд) Лімітед
4.	Проведені дослідження: так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	FORWARD 1: Рандомізоване відкрите дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності Мірветуксимабу соравтансину (IMGN853) порівняно з вибором дослідника в хіміотерапії у жінок з α -позитивним фолатним рецептором запущеним епітеліальним раком яєчників, первинним раком очеревини або раком маткової труби Версія 10 (Поправка 9) 05 грудня 2019 року IMGN853-0403 FORWARD 1 NCT 02631876
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення	Дата першого зарахування пацієнта: 02 березня 2016 Завершення – січень 2020.

клінічного випробування	
8.Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Боснія і Герцеговина, Канада, Чехія, Франція, Ірландія, Італія, Росія, Сербія, Іспанія, Швейцарія, Україна, Великобританія та США.
9.Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних, яких спонсор клінічного випробування планував залучити до клінічного випробування - приблизно 333 пацієнтів мали бути рандомізовані 2:1, MIRV (група 1) до хіміотерапії IC (група 2). Загалом було зареєстровано 366 пацієнтів. Фактична кількість досліджуваних, які оцінювалися в кожній популяції дослідження, становила: • Популяція ITT: 248 MIRV, 118 IC хіміотерапія – Висока популяція FRα (ITT): 147 MIRV, 71 IC хіміотерапія • Безпека населення: 243 MIRV, 109 IC хіміотерапія – FRα-висока популяція (безпека): 142 MIRV, 64 IC хіміотерапія • Популяція за протоколом: 241 MIRV, 106 IC хіміотерапія • CA-125 оцінювана популяція: 203 MIRV, 82 IC хіміотерапія
10.Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: • Порівняти виживання без прогресування (БВП) пацієнтів, рандомізованих на мірветуксимаб соравтансин (MIRV) з вибраною стандартною хіміотерапією, оціненою сліпим незалежним оглядовим комітетом (BIRC), у популяції Intent-to-Treat (ITT) (визначається як усі рандомізовані пацієнти) та в підгрупі альфа-мембрани з високим вмістом фолатних рецепторів (FRα) ($\geq 75\%$ пухлинних клітин з фарбуванням FRα)). Вторинні: • Порівняти рівень об'єктивної відповіді (ORR) пацієнтів, рандомізованих на MIRV, з вибраним стандартом хіміотерапії. – Первинний аналіз ORR базувався на оцінках BIRC. ORR на основі оцінки дослідника було проаналізовано як аналіз чутливості. • Порівняти загальну виживаність (OC) пацієнтів, рандомізованих до MIRV, з вибраною стандартною хіміотерапією. • Для порівняння кінцевої точки первинного результату, повідомленої пацієнтом (PRO) за допомогою оцінок QLQ-OV28 Європейської організації з досліджень та лікування раку (EORTC) від пацієнтів, рандомізованих до MIRV, порівняно з вибраною стандартною хіміотерапією. Інші вторинні:

	• Порівняти безпеку та переносимість MIRV з показниками обраної стандартної хіміотерапії. • Порівняти тривалість відповіді (DOR) пацієнтів, рандомізованих до MIRV, з вибраною стандартною хіміотерапією. – Первинний аналіз DOR базувався на оцінках BIRC. DOR на основі оцінки слідчого було проаналізовано як аналіз чутливості. • Порівняти частоту відповіді CA-125 за критеріями CA-125 між групи гінекологічного раку (GCIG) пацієнтів, рандомізованих до MIRV, з вибраною стандартною хіміотерапією. • Порівняти ВБП пацієнтів, рандомізованих до MIRV, з вибраною стандартною хіміотерапією, як оцінив дослідник. • Для оцінки фармакокінетики (ФК) MIRV. • Для оцінки імуногенності MIRV (антитіла до ліків [ADA]). • Для оцінки результатів, про які повідомляли пацієнти (PRO), використовуючи анкети EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EuroQol EQ-5D-5L та 8-позиційних анкет функціональної оцінки терапії раку - індекс симптомів яєчників (FOSI).
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите рандомізоване дослідження фази 3 було розроблено для порівняння ефективності MIRV з ефективністю хіміотерапії на вибір дослідника (IC) у жінок з резистентним до платини раком яєчників (PROC), пухлина яких має середній/високий рівень експресії FRα, які отримували не більше 3 попередніх схем системного лікування та для яких одноразова хіміотерапія підходить як наступна лінія терапії. Дослідження складалося з періоду скринінгу, періоду лікування та періоду спостереження, включаючи як 30-денне спостереження, так і спостереження за реакцією та виживанням. Весь скринінг повинен був відбутися протягом 28 днів до першої дози досліджуваного препарату і включати, наприклад, демографію пацієнта, захворювання на момент діагностики, поточну стадію захворювання, оцінку пухлини Рівні експресії FRα та оцінка стану ефективності (PS) Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG). Пацієнти, які мали право вступити до дослідження, були стратифіковані за кількістю попередніх ліній терапії (1 або 2 проти 3); рівнем FRα ($\geq 75\%$ фарбування пухлини FRα проти $\geq 50\%$ та $< 75\%$ фарбування пухлини FRα); та передбачуваним вибором хіміотерапії IC (паклітаксел, пегільований ліпосомальний доксорубіцин або топотекан) перед рандомізацією. Потім відповідних пацієнтів рандомізували 2:1, MIRV до хіміотерапії IC. Усі рандомізовані пацієнти вважалися включеними до дослідження. На 1 день циклу 1 (перед дозою) дослідник підтвердив, що пацієнт задовольнив усі критерії відповідності під час скринінгу та продовжував задовольняти всі критерії включення та виключення. Потім пацієнти проходили процедури дослідження, як

	описано для циклу 1 день 1 у Графіку оцінок. Оцінка пухлини, включаючи рентгенологічні оцінки за допомогою комп'ютерної томографії або магнітної резонансної томографії (МРТ) проводили під час скринінгу, а потім кожні 6 тижнів протягом перших 36 тижнів, потім кожні 12 тижнів до прогресуючого захворювання (PD) за критеріями оцінки відповіді у солідних пухлин (RECIST) v1.1, смерті або початку наступної протиракової терапії, залежно від того, що відбулося раніше. Усі пацієнти, які припинили дослідження з будь-якої причини, спостерігали за виживанням після прогресування захворювання відповідно до BIRC або після початку протиракової терапії. Усі пацієнти проходять/будуть спостерігатися за виживанням кожні 3 місяці ($\pm$ 2 тижні) до смерті, втрачені під час спостереження, відкликання згоди на спостереження за виживанням або до кінця дослідження, залежно від того, що настане раніше.
12.Основні критерії включення	Критерії прийнятності включали пацієнтів з PROC, які отримували не більше 3 попередніх схем системного лікування. Відповідним пацієнтам потрібно було мати пухлини, що експресують FRα на середньому або високому рівні, як це визначено запропонованим супутнім діагностичним дослідженням Ventana для дослідження лише імуногістохімічного аналізу (ІНС). Для аналізу експресії FRα, використаного у дослідженні 0403, ImmunoGen дотримувався рекомендацій, викладених у Керівництві FDA щодо супутніх діагностичних пристроїв in vitro. Аналіз був підтверджений до початку дослідження IMG853-0403; згодом було проведено міжлабораторне випробування, яке встановило його ефективність між лабораторіями. Мінімальний допустимий рівень експресії FRα становив $\geq$ 50% пухлинних клітин з будь-яким фарбуванням мембрани FRα, видимим при об'єкті мікроскопа $\leq$ 10X; пацієнти з експресією FRα на $\geq$ 50% до $<$ 75% пухлинних клітин з будь-яким видимим фарбуванням мембрани FRα вважалися «середніми» рівнями експресії FRα, тоді як пацієнти з експресією FRα на $\geq$ 75% пухлинних клітин з будь-яким видимим фарбуванням мембрани FRα вважалися «високим» рівнем експресії FRα. Для включення до дослідження пацієнти повинні були виконати всі критерії включення. Пацієнти повинні бути невагітними жінками віком $\geq$ 18 років. Пацієнти повинні мати стійкий до платини, патологічно задокументований, остаточно діагностований запущений ЕОС, первинний рак очеревини або рак маткової труби. Пацієнти повинні мати принаймні 1 ураження, яке відповідало визначенню вимірюваного захворювання за RECIST v1.1. і отримували принаймні 1, але не більше 3 попередніх системних ліній протиракової терапії. Пацієнти повинні мати підтвердження позитивності FRα за допомогою тесту Ventana ІНС в архівному або свіжому зразку пухлини з біопсією. У пацієнтів повинен був бути вихідний показник ECOG PS 0 або 1, і вони повинні стабілізуватися або одужати від усіх попередніх токсичних захворювань, пов'язаних з терапією. Крім того, пацієнти повинні мати адекватну гематологічну, печінкову та ниркову функцію.

	Пацієнти повинні були бути виключені з участі у дослідженні, якщо вони відповідали будь-якому з критеріїв виключення для дослідження. Ці виключення включали пацієнтів з прозорою клітинною, муцинозною гістологією, змішаною гістологією з муцинозним компонентом, саркомою, саркоматозним компонентом або раком яєчників низького ступеня, пацієнтів з первинним рефрактерним захворюванням на платину та пацієнтів з неконтрольованими порушеннями кровотечі або недостатніми показниками згортання крові. Пацієнти не мали права на зарахування, якщо вони мали периферичну нейропатію > 1 ступеня, активні або хронічні порушення рогівки, такі як синдром Шегрена, дистрофія рогівки Фукса (що потребує лікування), трансплантації рогівки в анамнезі, активний герпетичний кератит або інші активні очні стани, що потребують постійного лікування/моніторингу. Пацієнти не могли мати клінічно значущих серцевих захворювань, анамнезу неврологічних станів або одночасного неврологічного стану, який міг би збентежити оцінку нейропатії, що виникає під час лікування, або нелікованого захворювання центральної нервової системи (ЦНС) або симптоматичного метастазування ЦНС.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти, зараховані до групи 1, отримували MIRV у кількості 6 мг/кг з скоригованою ідеальною масою тіла (AIBW) внутрішньовенно (IV) на 1 день 3-тижневого циклу. Номери лотів: P962916001, P067615001, P067615004, P067616001, and P067616004
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти в групі 2 отримували дозу хіміотерапевтичного засобу IC, розраховану з використанням площі поверхні тіла (BSA). • Паклітаксел вводять у дозі 80 мг/м ² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії на 1, 8, 15 і 22 дні 4-тижневого циклу; OR • Топотекан вводять у дозі 4 мг/м ² протягом 30 хвилин на 1, 8 і 15 дні 4-тижневого циклу. Крім того, топотекан можна було вводити в дозі 1,25 мг/м ² протягом 30 хвилин у 1-5 дні 3-тижневого циклу; OR • Пегільований ліпосомальний доксорубіцин вводять у дозі 40 мг/м ² у вигляді в/в інфузії 1 мг/хв на 1 день 4-тижневого циклу. Після циклу 1 при переносимості пегільований ліпосомальний доксорубіцин можна було вводити у вигляді 1-годинної інфузії. Референтна терапія була поставлена на сайті для використання в цьому дослідженні.
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки	Основною кінцевою точкою ефективності була ВБП, визначена як час від дати рандомізації до моменту смерті або PD, як оцінювали BIRC для всіх пацієнтів,

ефективності	рандомізованих до дослідження, та у пацієнтів з високим рівнем FRα ($\geq 75\%$ пухлинних клітин із фарбуванням мембрани FRα). Ключові вторинні кінцеві точки включали ORR за RECIST v1.1, оцінену BIRC, ОС, визначену як час від дати рандомізації до дати смерті, та первинну кінцеву точку PRO за допомогою опитувальника QLQ-OV28. Інші вторинні кінцеві точки включали частоту клінічної відповіді за критеріями GCIG CA-125, альтернативні кінцеві точки часу до події (БП за оцінкою дослідника та DOR, визначений як час від першої об'єктивної відповіді (повна відповідь [CR] / часткова відповідь [PR]) до часу PD серед тих, хто досяг PR або CR), ФК параметри MIRV, імуногенність MIRV та оцінки пацієнтів за EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-5L та 8-позиційні анкети FOSI.
17.Критерії оцінки безпеки	Безпека: Аналіз безпеки базувався на пацієнтах, які отримували принаймні 1 дозу MIRV або хіміотерапії IC. Параметри безпеки для аналізу включали побічні ефекти, що виникають при лікуванні (ПДПЛ) та результати лабораторних досліджень, фізикального обстеження, ЕКГ та життєво важливих показників. Були перераховані побічні явища (АЕ) та супутні ліки. Побічні явища були закодовані за допомогою останньої версії медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA) (21.0) та узагальнені за класом системних органів (SOC) та бажаним терміном (PT). Супутні ліки були кодовані за допомогою словника ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO-DD; вересень 2015 року або пізніша версія). Словник переліку всіх унікальних супутніх надаються медикаменти, що застосовуються при дослідженні. Вся гематологія, хімія крові, життєві ознаки та результати ЕКГ перераховуються пацієнтом для кожної оцінки та описової статистики, складеної в таблиці для вибраних критеріїв. Зміни від вихідного показника в гематології, хімії крові, життєвих показниках, ехокардіографії (ЕХО) /багаторазовому скануванні (MUGA) (пацієнти, які отримували пегільований ліпосомальний доксорубіцин) та результати електрокардіограми (ЕКГ) були узагальнені лікуванням. Зміни в гематології та хімії крові від вихідних значень були узагальнені. ФК: Була створена описова статистика для параметрів ФК та даних, узагальнених за циклом та рівнем дози, відповідно. Дані ФК оцінювали на накопичення між циклами дозування. Дані про концентрацію та всі параметри ФК були перераховані пацієнтами та узагальнені описово. Описова статистика була розрахована за допомогою програмного забезпечення R. Індивідуальна концентрація в плазмі крові порівняно з номінальним профілем часу для кожного пацієнта та лікування, а також середня ($\pm$ стандартне відхилення) концентрація в плазмі крові порівняно з запланованими часовими профілями представлені графічно.

	Імуногенність: Відсоток пацієнтів у кожній з наступних категорій узагальнюється за допомогою описової статистики: • серонегативний • наявні позитивні антитіла • серопозитивний Всі дані представлені в списках для кожного пацієнта. Дані сероконверсії також узагальнені за точкою часу. Досліджено вплив імуногенності на безпеку та ефективність. Було вироблено перелік ПДПЛ для побічних пацієнтів для тих пацієнтів, визначених серопозитивними до антитіл до MIRV. Була створена зведена таблиця для ПДПЛ за статусом сероконверсії для антитіл MIRV. Ефективність аналізували за статусом сероконверсії для пацієнтів, які отримували MIRV.
18.Статистичні методи	Усі статистичні аналізи проводилися за допомогою статистичного програмного забезпечення SAS® версії 9.4 або вище, якщо не зазначено інше. Для категоріальних змінних представлено число (n) і відсоток кожної категорії в межах параметра. Для безперервних змінних наведено розмір вибірки (n), середнє значення, медіана та стандартне відхилення, а також мінімальне та максимальне значення. Відсутні дані не були зараховані, якщо не вказано інше. Детальний опис диспозиції пацієнта, демографічних показників пацієнта та базових характеристик наведено у зведених таблицях та списках. Первинна кінцева точка ВБП, оцінена BIRC, була оцінена за допомогою методу Каплана-Майєра. Порівняння між групами лікування проводили за допомогою пропорційної регресії ризику Кокса та тесту log rank, стратифікованого за рівнем експресії FRα (лише для аналізу ІТТ, високий та середній), хіміотерапією IC (паклітаксел проти пегільованого ліпосомального доксорубіцину проти топотекану) та кількістю попередніх ліній терапії (1 або 2 проти 3). Нестратифікований аналіз також проводився як аналіз чутливості. Виживання без прогресування визначалося як час від дати рандомізації до PD або смерті, залежно від того, що сталося раніше. Дослідження було розроблено для перевірки нульової гіпотези про те, що функція виживання для ВБП була однаковою між групою MIRV та групою хіміотерапії IC порівняно з альтернативною гіпотезою, що функція виживання для ВБП відрізнялася між групами хіміотерапії MIRV та IC. Процедура Хохберга була використана для контролю помилки типу I за дослідженням. Дослідження мало 91% здатність виявити коефіцієнт ризику 0,583 у підгрупі високої експресії FRα та 96% у всіх рандомізованих пацієнтів при дослідженому альфа-рівні 5%; дослідження мало 39% ймовірність зупинки марності при проміжному аналізі за нульовою гіпотезою. Вторинна кінцева точка підтвердженого BIRC ORR (об'єктивна відповідь = CR + PR) була оцінена разом із 95% ДІ. ORR плеча MIRV та ланцюга IC порівнювали за допомогою відповідних статистичних тестів. Вторинні кінцеві точки OC, DOR та

	ВБП (за оцінкою дослідника) оцінювали за допомогою методу Каплана-Майєра. Порівняння між групами лікування проводилося за допомогою пропорційної регресії ризику Кокса та тесту log rank. Відповідь на CA-125 визначали за критеріями міжгрупи гінекологічного раку (GCIG). Час до другого прогресування захворювання (ВБП2) визначали як час від дати рандомізації до другої PD або смерті, залежно від того, що сталося раніше. Час до відповіді (TTR) визначали як час від дати рандомізації до дати першого спостережуваного CR або PR. Загальна виживаність (OC) визначалася як час від дати рандомізації до дати смерті. Пацієнти, які не зазнали події смерті, повинні були піддаватися цензурі в останню дату, про яку відомо, що вони живі. Досліджуйте популяції: Було визначено п'ять популяцій аналізу для використання з різними аналізами. Усі аналізи ефективності (ORR, DOR, ВБП, ВБП2 та OS), включаючи ті, що проводяться у пацієнтів з високою експресією FRα, були визначені в плані статистичного аналізу (SAP) перед блокуванням бази даних. Хоча спочатку розглядалося дозвіл на кросовер, він був видалений з конструкції, щоб зменшити потенційний змішувальний ефект MIRV на OC при порівнянні MIRV з хіміотерапією IC.																																																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні та базові характеристики - популяція ITT <table><tr><th rowspan="2">Параметр</th><th rowspan="2">MIRV (N=248)</th><th colspan="4">IC Хіміотерапія</th></tr><tr><th>Разом (N=118)</th><th>PAC (N=37)</th><th>PLD (N=54)</th><th>TOP O (N=27)</th></tr><tr><td>Вік (років)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>248</td><td>118</td><td>37</td><td>54</td><td>27</td></tr><tr><td>Середнє значення (SD)</td><td>62.7 (10.29)</td><td>62.9 (10.51)</td><td>60.7 (11.89)</td><td>63.4 (10.63)</td><td>65.0 (7.71)</td></tr><tr><td>Медіана</td><td>64.0</td><td>64.0</td><td>60.0</td><td>63.0</td><td>67.0</td></tr><tr><td>Мін, Макс</td><td>34, 89</td><td>31, 86</td><td>38, 86</td><td>31, 84</td><td>49, 78</td></tr><tr><td>Вікова група, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>18-64</td><td>133 (54)</td><td>61 (52)</td><td>20 (54)</td><td>30 (56)</td><td>11 (41)</td></tr><tr><td>≥ 65</td><td>115 (46)</td><td>57 (48)</td><td>17 (46)</td><td>24 (44)</td><td>16 (59)</td></tr><tr><td>Стать, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Параметр	MIRV (N=248)	IC Хіміотерапія				Разом (N=118)	PAC (N=37)	PLD (N=54)	TOP O (N=27)	Вік (років)						N	248	118	37	54	27	Середнє значення (SD)	62.7 (10.29)	62.9 (10.51)	60.7 (11.89)	63.4 (10.63)	65.0 (7.71)	Медіана	64.0	64.0	60.0	63.0	67.0	Мін, Макс	34, 89	31, 86	38, 86	31, 84	49, 78	Вікова група, n (%)						18-64	133 (54)	61 (52)	20 (54)	30 (56)	11 (41)	≥ 65	115 (46)	57 (48)	17 (46)	24 (44)	16 (59)	Стать, n (%)					
Параметр	MIRV (N=248)			IC Хіміотерапія																																																													
		Разом (N=118)	PAC (N=37)	PLD (N=54)	TOP O (N=27)																																																												
Вік (років)																																																																	
N	248	118	37	54	27																																																												
Середнє значення (SD)	62.7 (10.29)	62.9 (10.51)	60.7 (11.89)	63.4 (10.63)	65.0 (7.71)																																																												
Медіана	64.0	64.0	60.0	63.0	67.0																																																												
Мін, Макс	34, 89	31, 86	38, 86	31, 84	49, 78																																																												
Вікова група, n (%)																																																																	
18-64	133 (54)	61 (52)	20 (54)	30 (56)	11 (41)																																																												
≥ 65	115 (46)	57 (48)	17 (46)	24 (44)	16 (59)																																																												
Стать, n (%)																																																																	

Жіноча	248 (100)	118 (100)	37 (100)	54 (100)	27 (100)
Дітородного потенціалу	0	0	0	0	0
Етнічна приналежність, n (%)					
Іспанці або латиноамериканці ^a	12 (5)	9 (8)	2 (5)	5 (9)	2 (7)
Не іспанці чи латиноамериканці	225 (91)	102 (86)	34 (92)	44 (81)	24 (89)
Не повідомляється	11 (4)	7 (6)	1 (3)	5 (9)	1 (4)
Раса, n (%)					
Європеїдна	225 (91)	105 (89)	36 (97)	45 (83)	24 (89)
Негроїдна або афроамериканець	7 (3)	3 (3)	1 (3)	1 (2)	1 (4)
Азійська	6 (2)	2 (2)	0	2 (4)	0
Американський індіанець або корінний житель Аляски	0	1 (1)	0	0	1 (4)
Інше	2 (1)	2 (2)	0	2 (4)	0
Не повідомляється	8 (3)	5 (4)	0	4 (7)	1 (4)
Зріст (см)					
n	243	109	33	50	26
Середнє значення (SD)	161.02 (6.567)	161.35 (6.215)	161.23 (4.841)	162.01 (6.925)	160.21 (6.372)
Медіана	161.00	162.00	162.00	163.00	159.90

Демографічні та базові характеристики - популяція ІТТ (продовження)

Параметр	MIRV (N=248)	IC Хіміотерапія			
		Разом (N=118)	PAC (N=37)	PLD (N=54)	TOPO (N=27)
Мін, Макс	145,0, 180,3	144,8, 181,0	150,0, 172,0	145,0, 181,0	144,8, 170,2
Базова вага (кг)					
n	243	109	33	50	26
Середнє значення (SD)	70.15 (16.045)	71.46 (17.630)	70.07 (16.831)	71.38 (18.013)	73.38 (18.377)
Медіана	67.00	69.00	66.00	68.85	71.40
Мін, Макс	36,1, 126,1	43,0, 135,7	47,0, 135,7	43,0, 124,8	48,0, 117,7

Скорочення: IC = вибір дослідника; Макс = максимум; Мін = мінімум; MIRV = мірветуксимаб соравтансин; PAC = паклітаксел; PLD = пегільований ліпосомальний доксорубіцин; TOPO = топотекан.

	а Пацієнти класифікуються як іспаномовні або латиноамериканці, якщо вони мексиканські/іспаномовні американці, мексиканські національні, центральні Американське, пуерториканське, кубинське, південноамериканське, карибське або інше латиноамериканське чи латиноамериканське походження. Примітка: коригована базова ідеальна маса тіла для групи MIRV та базова площа поверхні тіла для групи хіміотерапії IC узагальнено у таблиці джерел.
20. Результати ефективнос ті	Дослідження 0403 не відповідало первинній кінцевій точці за процедурою Хохберга для жодної із попередньо визначених груп. Короткий зміст кінцевої точки ВБП: Первинний • Середня ВБП на BIRC у популяції ITT у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становила 4,1 місяця (95% довірчий інтервал [ДІ]: 3,75, 4,53) проти 4,4 місяця (95% ДІ: 2,83, 5,59) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC (р-значення = 0,897; коефіцієнт ризику [HR] = 0,981). – Оцінка ВБП у 12 місяців становить 17% для MIRV та 0% для хіміотерапії IC відповідно. • Середній показник ВБП на BIRC у популяції FRα-високий у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становила 4,8 місяця (95% ДІ: 4,11, 5,68) проти 3,3 місяця (95% ДІ: 1,97, 5,59) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC (р-значення = 0,049; HR = 0,693). – Оцінка ВБП у 12 місяців становить 24% для MIRV та 0% для хіміотерапії IC відповідно. Вторинний • Медіана ВБП за оцінкою дослідника в популяції ITT у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становила 4,3 місяця (95% ДІ: 4,11, 5,06) проти 4,2 місяця (95% ДІ: 2,76; 5,36) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC. • Медіана ВБП дослідником у популяції з високим рівнем FRα у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становила 5,0 місяців (95% ДІ: 4,17, 5,72) проти 4,2 місяця (95% ДІ: 2,40, 5,39) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC. • Аналіз чутливості первинної кінцевої точки ВБП показує, що результати в популяції з високим рівнем FRα стійкі до таких факторів, як оцінювач (продемонстрований узгодженістю між результатами оцінювання BIRC та дослідником), популяція аналізу (за набором протоколу проти ITT) та різний механізм цензури (що демонструється узгодженістю між ВБПА, ВБПВ, ВБПС, ВБПД, ВБПЕ, ВБПР). Аналіз підгруп ВБП: – Результати для ВБП на BIRC та оцінки дослідника для популяції з високим рівнем FRα показують тенденцію до більш тривалого ВБП для пацієнтів, рандомізованих на MIRV порівняно з хіміотерапією IC, яка була послідовною для всіх підгруп.

Короткий зміст кінцевої точки ORR:

- ORR на BIRC у популяції ITT у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становив 22% порівняно з 12% для пацієнтів, рандомізованих на хіміотерапію IC.
- ORR на BIRC у популяції з високим $FR\alpha$ у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становив 24% порівняно з 10% для пацієнтів, рандомізованих на хіміотерапію IC.
– ORR з MIRV був удвічі більшим, ніж у хіміотерапії IC (номінальне значення $p = 0,014$), а частота CR при MIRV становила 5% проти 1% при хіміотерапії IC.
- ORR дослідника в популяції ITT у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становив 29% порівняно з 16% для пацієнтів, рандомізованих на хіміотерапію IC.
- ORR дослідником у популяції з високим рівнем $FR\alpha$ у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становив 29% порівняно з 13% для пацієнтів, рандомізованих на хіміотерапію IC.

Аналіз підгруп ORR:

- Результати ORR узгоджуються з первинним аналізом і, як правило, сприяють пацієнтам, які отримували MIRV, у різних підгрупах.

Короткий зміст кінцевої точки OS:

- Середня OS у популяції ITT у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становила 16,4 місяці (95% ДІ: 12,81, -) проти 14,0 місяців (95% ДІ: 11,01, -) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC (p -значення = 0,248; HR = 0,815).
– Оцінки рівня ОС за 12 місяців становили 63% для MIRV проти 56% для хіміотерапії IC.
- Середня ОС у популяції $FR\alpha$ -High у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, не була досягнута (95% ДІ: 12,58, -) проти 11,8 місяців (95% ДІ: 9,20, -) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC (p -значення = 0,033; HR = 0,618).
– Оцінки рівня ОС за 12 місяців становили 65% для MIRV проти 50% для хіміотерапії IC.

Аналіз підгруп OS:

- Результати OS узгоджуються з первинним аналізом і, як правило, сприяють пацієнтам, які отримували MIRV, у різних підгрупах.

Результати OS не бентежать дисбалансом у наступній протипухлинній терапії.

Короткий зміст кінцевої точки DOR:

- Медіана DOR за допомогою RECIST v1.1 на BIRC у популяції ITT у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становила 5,7 місяця (95% ДІ: 4,17, 8,51) проти 7,3 місяця (95% ДІ: 4,14, -) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC.
– За оцінкою DOR в 9 місяців 30% для MIRV та 21% для хіміотерапії IC відповідно.
- Середній показник DOR з використанням RECIST v1.1 на BIRC у популяції $FR\alpha$ -High у пацієнтів, рандомізованих до MIRV, становила 5,7 місяця (95% ДІ: 4,17, -)

проти 4,2 місяця (95% ДІ: 3,22, 8,71) для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC.

– Оцінка DOR у 9 місяців становить 42% для MIRV та 0% для хіміотерапії IC відповідно.

Короткий зміст кінцевої точки TTR:

- Середній час до відповіді за оцінкою BIRC та дослідника був однаковим для кожного типу оцінки (1,6 місяця у групі MIRV та 2,9 місяці у групі хіміотерапії IC).

Підсумок кінцевої точки відповіді CA-125:

- Відповідно до спостережуваного скорочення пухлини, відповіді CA-125 за критеріями міжгрупи гінекологічного раку (GCIG) спостерігалися у 51% усіх пацієнтів з оцінкою відповіді, які отримували MIRV (порівняно з 27% у групі хіміотерапії IC) та у 53% пацієнтів, які оцінювали відповідь FRa, які отримували MIRV (порівняно з 25% у групі хіміотерапії IC).

Короткий зміст кінцевої точки ВБП2:

- Аналіз ВБП2 показує, що клінічна користь, що спостерігається при MIRV, не зменшує ефективності подальшої терапії (пацієнт рандомізований до MIRV 10,0 місяців [95% ДІ: 8,77, 10,74] проти 8,4 місяців [95% ДІ: 7,23, 9,46] для пацієнтів, рандомізованих до хіміотерапії IC [р-значення < 0,001; HR = 0,639]).

Підсумок результатів PRO:

- Ключовою вторинною кінцевою точкою, специфічною для захворювання, була кількість пацієнтів, які досягли абсолютного поліпшення на 15% за субшкалою абдомінальних/шлунково-кишкових симптомів EORTC QLQ-OV28 (пункти 31—36) на 8/9 тижні, для яких MIRV показав статистично значущу користь перед стандартною хіміотерапією.

ФК:

- Загалом профілі ФК усіх 4 аналітів (MIRV, загальне антитіло, DM4 та S-метил DM4), що спостерігалися, узгоджувалися з попередніми результатами дослідження IMG853-0401.

- Подібно до результатів дослідження IMG853-0401, загальна концентрація антитіл залишалася подібною до концентрацій MIRV після інфузії приблизно до 8 дня. Загальні концентрації антитіл були вищими порівняно з MIRV пізніше в інтервалі дозування (> 8 день). Остаточний поділ між даними про концентрацію MIRV та загальної концентрації антитіл, імовірно, опосередковується дисоціацією DM4 від кон'югату антитіло-препарат (ADC). Загальна експозиція антитіл була стабільно підвищеною порівняно з показниками, що спостерігалися для MIRV.

	• Площа DM4 під кривою, екстрапольованою до нескінченності (AUC_{∞}), становила приблизно 0,46% AUC_{∞} для MIRV, що вказує на те, що лише невелика частка DM4 дисоціює від молекули MIRV ADC. • Кліренс DM4 і об'єм розподілу в стаціонарному стані (V_{ss}) збільшилися відносно MIRV. І кліренс (CL), і V_{ss} були подібними між циклом 1 і циклом 3. • Медіана t_{max} для S-метилу DM4 було 170 год продовжено відносно медіанного часу до максимальної спостережуваної концентрації (t_{max}) для DM4 2,00 год для циклу 1. І CL, і V_{ss} збільшувалися порівняно з MIRV, але CL був нижчим порівняно з DM4. • Шість метаболітів було ідентифіковано із зразків сечі пацієнта, причому S-метил DM4 та DM4-сульфо-SPDB-лізин послідовно виявлялися в сечі протягом 24 годин після інфузії як основні метаболіти. DM4, DM4-сульфо-TBA, S-метил-DM4 сульфоксид та DM4-цистеїн також були виявлені в сечі під час різного часу збору зразків у нижчих концентраціях порівняно з DM4 та S-метилом DM4. Сукупні результати показують, що сечовивипускання виділення відіграє незначну роль в елімінації DM4 і споріднених з ним метаболітів.
21.Результати безпеки	MIRV, як правило, був безпечним і добре переносився, що продемонстровано: • Захворюваність ПДПЛ була, як правило, подібною у всіх групах лікування. – Найпоширеніші ПДПЛ у всіх групах відповідали відомим профілям безпеки кожного препарату. – Характер, тяжкість та частота ПДПЛ, що спостерігаються у популяції з високим рівнем FR_{α}, узгоджувалися з результатами загальної популяції безпеки. – Також були проаналізовані загальні TEAE, стратифіковані за віком, і не було помітних відмінностей у природі чи тяжкості ПДПЛ між віковими групами, і вони узгоджувалися з результатами загальної популяції безпеки. – Оцінили загальну безпеку у пацієнтів, які отримували MIRV, за статусом сероконверсії в популяції ІТТ. Не було кореляції, за винятком гострої інфузії/гіперчутливості, між ADAs та характером та тяжкістю TEAE протягом 3 днів після дозування. – Оцінили загальну безпеку у пацієнтів, які отримували MIRV, за рівнем розчинного FR_{α} у популяції ІТТ. Цей аналіз показав, що захворюваність ПДПЛ, як правило, була збалансованою у 4 квантилях. Пацієнти у верхньому квантилі розчинних рівнів FR_{α} мали дещо підвищену частоту загальних TEAE порівняно із загальною інцидентією. – Оцінили загальну безпеку у пацієнтів, які отримували MIRV, за генотипом $Fc\gamma RIIa$ та $Fc\gamma RIIIa$, а також у пацієнтів з генотипами $Fc\gamma RIIa$ або $Fc\gamma RIIIa$ у популяції ІТТ. Ці результати вказують на те, що різні генотипи не мають значного впливу на безпеку. • Частота досліджуваних TEAE, пов'язаних з наркотиками, була, як правило, подібною у всіх популяціях. – Найпоширеніші дослідження ПДПЛ, пов'язані з наркотиками, за допомогою SOC та PT узгоджувалися з відомими профілями побічних ефектів кожного препарату.

- Характер, тяжкість та частота пов'язаних ПДПЛ, що спостерігаються у популяції з високим рівнем FRA, узгоджуються із загальною популяцією безпеки.
- Захворюваність на ПДПЛ 3 ступеня або вище була, як правило, подібною у всіх популяціях.
- Характер ПДПЛ 3 ступеня або вище відрізнявся між двома групами лікування.
- У $\geq 3\%$ пацієнтів групи MIRV не спостерігалось ПДПЛ, пов'язаних з наркотиками 3 ступеня або вищого ступеня. Найпоширенішими ПДПЛ 3 ступеня або вище, пов'язаними з препаратами, у групі хіміотерапії IC були нейтропенія, анемія, астенія та лейкопенія.
- Найпоширенішими ПДПЛ 3 ступеня або вище у групі MIRV були кишкова непрохідність, діарея, катаракта та помутніння зору.
- Найпоширенішими ПДПЛ 3 ступеня або вище у групі хіміотерапії IC були нейтропенія, анемія, астенія, лейкопенія, непрохідність тонкої кишки та втома.
- Рівень смертності та причини смерті були узгоджені між двома групами лікування для обох смертей у дослідженні/протягом 30 днів після останньої дози, а також після 30 днів від останньої дози.
- Не було виявлено жодного сигналу безпеки щодо смерті в жодній групі.
- Аналіз смерті пацієнтів у популяції з високим рівнем FRA не вказував на відмінність від популяції безпеки для будь-якої групи лікування.
- Природа та частота ІПС у всіх групах узгоджувались із відомим профілем безпеки препарату та/або основним захворюванням.
- Характер та частота SAE, з якими стикається популяція з високим рівнем FRA, узгоджувались з результатами загальної популяції безпеки.
- Пов'язані SAE були нечастими. Найпоширенішим серйозним дослідженням ПДПЛ, пов'язаним з наркотиками, у групі MIRV був пневмоніт; пневмоніт та сепсис були найбільш поширеними у групі хіміотерапії IC.
- Загалом 8% пацієнтів у групі MIRV повідомили про TEAE пневмоніту; 2% у групі хіміотерапії IC.
- У групі MIRV 1% пацієнтів повідомляли про події 3 ступеня; у групі хіміотерапії IC усі TEAE були ≤ 2 ступеня.
- Середній час до початку першого пневмоніту ПДПЛ у пацієнта становив 119 днів у групі MIRV та 44 дні у групі хіміотерапії IC.
- У більшості пацієнтів не було вжито заходів щодо пневмоніту ПДПЛ.
- Загалом 48% пацієнтів у групі MIRV повідомили про очні TEAE; 6% у групі хіміотерапії IC.
- У групі MIRV 4% пацієнтів повідомляли про події 3 ступеня; у групі хіміотерапії IC усі очні TEAE були ≤ 2 ступеня.
- Середній час до початку першого очного TEAE пацієнта становив 43 дні у групі MIRV та 79 днів у групі хіміотерапії IC.
- У більшості пацієнтів не було вжито заходів щодо очних TEAE.

	- Загалом 35% пацієнтів у групі MIRV повідомили про ПДПЛ периферичної нейропатії; 19% у групі хіміотерапії IC. - У групі MIRV 15% пацієнтів повідомили про події 2 ступеня або вище; 8% у групі хіміотерапії IC. - Середній час до початку першої периферичної нейропатії ПДПЛ у пацієнта становив 37 днів у групі MIRV та 46 днів у групі хіміотерапії IC. - У більшості пацієнтів не було вжито заходів щодо периферичної нейропатії ПДПЛ. - Загалом 91% пацієнтів у групі MIRV мали принаймні 1 зареєстровану ПДПЛ протягом 3 днів після кожної інфузії, порівняно з 85% у групі хіміотерапії IC. Різниця в характері подій узгоджується з відомими профілями безпеки кожного препарату. - Графіки дозування відрізнялися залежно від групи лікування, але середня тривалість дозування була подібною між методами лікування. - Пацієнти в групі MIRV отримували медіану 18,7 тижнів лікування (діапазон: 3-86,9 тижнів) - Пацієнти з популяцією з високим рівнем FRα отримували середню тривалість лікування 20,2 тижнів (діапазон: 3-86,9 тижнів). - Пацієнти в групі хіміотерапії IC отримували середню тривалість лікування 23,5 тижнів (діапазон: 1-49,0 тижнів). - Пацієнти з популяцією з високим рівнем FRα отримували середню тривалість лікування 16,15 тижнів (діапазон: 1-36,1 тижнів). - Сорок вісім (48) відсотків пацієнтів у групі MIRV мали принаймні 1 модифікацію дози (переривання дози 5%, утримання дози 9%, затримка дози 37% та зменшення дози 21%), які, як правило, були обумовлені ПДПЛ. - Це нижче або порівнянне з окремими групами хіміотерапії IC. - У групі MIRV пацієнти з популяцією з високим рівнем FRα відчували зміни дози, що відповідають загальній популяції безпеки. - Захворюваність на TEAE, що призвела до припинення дослідження препарату або затримки дози, була однаковою у всіх групах. - Загалом у 20% пацієнтів у групі MIRV було щонайменше 1 зареєстровано ПДПЛ, що призвело до зменшення дози ліків; 31% у групі хіміотерапії IC, але цей показник не був подібним у окремих групах лікування IC -хіміотерапією. - Перехід до лабораторних показників 3 або 4 ступеня, як правило, був нечастим і не пов'язаний з важкими ПДПЛ. Істотних тенденцій параметрів життєво важливих ознак не спостерігалось ні в одному лікувальна група.
22.Висновок (заключення)	Дослідження IMG853-0403 не відповідало первинній кінцевій точці відповідно до процедури Хохберга для жодної із попередньо визначених груп. Однак MIRV демонстрував стабільно сприятливу ефективність у порівнянні з хіміотерапією IC у вимірюваннях ВБП, ORR, OS, DOR, ВБП2, CA-125 та первинних кінцевих точок PRO.

abbvie

Мірветуксимаб соравтансин
Звіт про клінічне випробування № 2

	MIRV має сприятливий профіль переносимості, про що свідчать нижчі показники ПДПЛ 3+ ступеня та менша кількість модифікацій доз та припинення прийому через ПДПЛ щодо хіміотерапії IC. Профіль безпеки MIRV у високій підгрупі FRa узгоджується з тим, що спостерігається у загальній популяції безпеки MIRV. Послідовні, клінічно значущі результати у пацієнтів з високим рівнем FRa, які отримували MIRV, разом із диференційованим профілем безпеки та переносимістю демонструють сприятливий профіль користі та ризику у цій популяції пацієнтів.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.



ЗВІТ
про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елагере
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Алмак Фарма Сервісез (Айрленд) Лімітед
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	MIRASOL: Рандомізоване відкрите дослідження фази 3 мірветуксимабу соравтансину у порівнянні з вибором дослідника хіміотерапії при стійкому до платини розширеному епітеліальному раку яєчників, первинного очеревини або маткових труб з високою експресією фолатного рецептор-альфа Версія 3 (Поправка до протоколу 2) 04 грудня 2020 року - Глобальна поправка Версія 3.1b (Поправка до протоколу 2.1b) 07 червня 2021 р. - поправка Китаю IMGN853-0416 MIRASOL NCT04209855
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого зарахування пацієнта: 14 лютого 2020 року Обмеження даних для первинного аналізу: 06 березня 2023 Завершення дослідження 29 жовтня 2024.
8. Країни, де проводилося	Австралія, Бельгія, Болгарія, Канада, Китай. Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Ізраїль, Італія, Нідерланди, Польща,

клінічне випробування	Португалія, Росія, Сербія, Південна Корея, Іспанія, Тайвань, Україна, Великобританія та США
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних, яких спонсор клінічного випробування планував залучити до клінічного випробування: приблизно 430 пацієнтів Фактична кількість досліджуваних: 453 пацієнтів Приблизно 430 пацієнтів мали бути рандомізовані 1:1, MIRV (група 1) до IC Chemo (рука 2). Загалом було зареєстровано 453 пацієнтів. Кількість пацієнтів, які оцінюються в кожній популяції дослідження, становила • Популяція ITT: 227 MIRV, 226 IC Chemo • Безпека населення: 218 MIRV, 207 IC Chemo • Популяція за протоколом: 217 MIRV, 204 IC Chemo • Ca-125 — оцінювана популяція: 181 MIRV, 156 IC Chemo
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: • Порівняти виживання без прогресування (ВБП) пацієнтів, рандомізованих до застосування мірветуксимабу соравтансину (MIRV), з вибором хіміотерапії дослідником (IC Chemo) Основні другорядні цілі: • Порівняти частоту об'єктивної відповіді (ORR) пацієнтів, рандомізованих на MIRV та IC Chemo • Порівняти загальну виживаність (OC) пацієнтів, рандомізованих на MIRV, та IC Chemo • Порівняти первинний результат, повідомлений пацієнтом (PRO) за допомогою оцінки QLQ-OV28 (шкала абдомінальних/шлунково-кишкових симптомів) від пацієнтів, рандомізованих на MIRV та IC хіміотерапію Додаткові другорядні цілі: • Порівняти безпеку та переносимість MIRV проти IC Chemo • Для порівняння тривалості відповіді (DOR) у пацієнтів, рандомізованих на MIRV та IC Chemo • Для порівняння частоти відповіді CA-125 (RR) для міжгрупи гінекологічного раку (GCIG) Критерії CA-125 у пацієнтів, рандомізованих на MIRV проти IC Chemo • Порівняти час до прогресування або смерті на наступній лінії лікування (ВБП2) у пацієнтів, рандомізованих на MIRV та IC Chemo
11. Дизайн клінічного випробування	Методика: Це дослідження фази 3 було розроблено для порівняння ефективності та безпеки MIRV проти IC Chemo у пацієнтів з

платиностійким, високоякісним епітеліальним раком яєчників (ЕОС), первинним раком очеревини або маткової труби, пухлини яких експресують високий рівень фолатного рецептора α (FRα). Пацієнти були, на думку дослідника, придатні для однолікарської терапії. Експресія FRα була визначена за допомогою аналізу CDx Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1), який далі називається аналізом Ventana FOLR1. Відповідні пацієнти, які надали інформовану згоду та відповідали критеріям вступу до дослідження, були рандомізовані (1:1) до 1 з 2 груп: - Група 1: MIRV 6 мг/кг скоригована ідеальна маса тіла (AIBW) кожні 3 тижні (Q3W) - Група 2: IC Chemo, за однією з наступних схем, визначених дослідником до рандомізації: - Паклітаксел (Рас; 80 мг/м²), що вводиться один раз на тиждень (QW) протягом 4-тижневого циклу - Пегільований ліпосомальний доксорубіцин (PLD; 40 мг/м²), що вводиться кожні 4 тижні (Q4W) - Топотекан (Торо; 4 мг/м²) вводять або на 1, 8 і 15 днів Q4 W, або протягом 5 днів поспіль (1,25 мг/м² днів 1—5) Q3W Пацієнти були стратифіковані за: - Кількість попередніх ліній терапії (1 проти 2 проти 3) - Хіміотерапія IC (Рас проти PLD проти Торо), обрана до рандомізації У таблиці нижче наведена доза і графік застосування досліджуваних препаратів.			
Група	Препарат	Доза	Графік застосування
1	MIRV	6мг/кг AIBW IV	День 1 з 3тижневим повторенням
2	Рас	80мг/м ² IV	День 1,8,15,22 з 4 тижневим повторенням
	PLD	40мг/м ² IV	День 1 з 4 тижневим повторенням
	Торо	4мг/м ² IV	День 1,8,15 з 4 тижневим повторенням

	Торо	1.25 мг/м ² IV	Дні з 1 по 5 з 3 тижневим повторенням
Прогресування захворювання оцінювалося дослідником за допомогою критеріїв оцінки відповіді у солідних пухлин (RECIST, версія 1.1). Комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) було зібрано та проведено для аналізу чутливості за допомогою сліпого незалежного центрального огляду (BICR). Пацієнти продовжували отримувати досліджуваний препарат до прогресування захворювання, неприйнятної токсичності, відкликання згоди, смерті або поки спонсор не припинив дослідження (залежно від того, що відбулося раніше). Оцінки пухлини, включаючи рентгенологічні оцінки за допомогою КТ/МРТ, проводили під час скринінгу та згодом кожні 6 тижнів (± 1 тиждень) з циклу 1 день 1 (C1D1) (для всіх схем) протягом перших 36 тижнів, а потім кожні 12 тижнів (± 3 тижні) до прогресування захворювання, смерті, початку наступної протипухлинної терапії або відкликання згоди пацієнта, залежно від того, що сталося раніше. Пацієнти, які припинили дослідження з причин, відмінних від прогресуючого захворювання (PD), продовжували проводити оцінку пухлини до документації PD або початку нової протипухлинної терапії, залежно від того, що відбулося раніше. До 36 тижня (з C1D1) оцінки проводилися кожні 6 тижнів (± 1 тиждень), як це дозволено місцевими вимогами, але повинні відбуватися з інтервалом не більше 12 тижнів. Після 36 тижня оцінка проводилася кожні 12 тижнів (± 3 тижні) до документації PD, смерті, початку нової протипухлинної терапії або відкликання пацієнтом згоди (залежно від того, що відбулося раніше). Усі пацієнти, які припинили досліджуваний препарат, спостерігали кожні 3 місяці (± 1 місяць) до смерті, втратили спостереження, відкликали згоду на спостереження за виживанням або закінчили дослідження, залежно від того, що настав перша. Було заплановано два проміжні аналізи: (1) проміжний аналіз марності (лише ВБП), коли відбулося щонайменше 110 подій			

	ВБП, і (2) проміжний аналіз ОС на момент остаточного аналізу ВБП, коли відбулося щонайменше 330 подій ВБП. Подальших проміжних випробувань не проводилося.
12. Основні критерії включення	Ключові критерії включення 1. Пацієнтки віком ≥ 18 років 2. Пацієнти повинні мати підтверджений діагноз високого ступеня серозного ЕОС, первинного раку очеревини або раку маткової труби 3. Пацієнти, мабуть, мали резистентне до платини захворювання: а. Пацієнти, які отримували лише 1 лінію терапії на основі платини, повинні були отримати принаймні 4 цикли платини, мати відповідь (повна відповідь [CR] або часткова відповідь [PR]), а потім прогресувати між > 3 місяцями та ≤ 6 місяців після дати останньої дози платини б. Пацієнти, які отримували 2 або 3 лінії терапії платиною, повинні прогресувати протягом 6 місяців після дати останньої дози платини Примітка: Прогресування розраховувалося від дати останньої введеної дози платинової терапії до дати рентгенографічної візуалізації, що показує прогресування Примітка: Пацієнти, які були рефрактерними до платини під час лікування на фронті, були виключені (див. Критерії виключення) 4. Пацієнти повинні мати рентгенографічний прогрес під час останньої лінії терапії або після неї 5. Пацієнти повинні бути готові надати архівний блок пухлинної тканини або слайди або пройти процедуру для отримання нової біопсії з використанням медично рутинної процедури з низьким ризиком для підтвердження позитивності FRα імуногістохімії (IHC) 6. Пухлина пацієнта повинна бути позитивною на експресію FRα, як це визначено аналізом Ventana FOLR1 7. У пацієнтів повинно бути принаймні одне ураження, яке відповідає визначенню вимірюваного захворювання за RECIST v1.1 (рентгенологічно виміряно дослідником) 8. Пацієнти повинні отримувати принаймні 1, але не більше 3 попередніх системних ліній протипухлинної терапії, і для яких терапія одним препаратом була доцільною як наступна лінія лікування:

	а. Ад'ювант ± неоад'ювант вважається однією лінією терапії б. Підтримуюча терапія (наприклад, бевацизумаб, інгібітори PARP) розглядалася як частина попередньої лінії терапії (тобто не враховувалася незалежно) в. Терапія, змінена через токсичність за відсутності прогресування, розглядалася як частина тієї ж лінії (тобто не враховувалася незалежно) г. Гормональна терапія вважалася окремою лінією терапії, якщо вона не була призначена як підтримуюча 9. Пацієнт повинен мати статус ефективності Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG PS) 0 або 1 10. Пацієнти повинні мати адекватні гематологічні функції, функції печінки та нирок Ключові критерії виключення 1. Пацієнти з ендометріїдною, прозорою клітинною, муцинозною або саркоматозною гістологією, змішаними пухлинами, що містять будь-яку з перерахованих вище гістологій, або низькоступеневою або прикордонною пухлиною яєчників 2. Пацієнти з первинним рефрактерним до платини захворюванням, визначеним як захворювання, яке не реагувало на (повна відповідь [CR] або часткова відповідь [PR]) або прогресувало протягом 3 місяців після останньої дози хіміотерапії, що містить платину першої лінії 3. Пацієнти з попередньою широкопольовою променевою терапією, що зачіпає щонайменше 20% кісткового мозку 4. Пацієнти з периферичною нейропатією > 1 ступеня за загальними термінологічними критеріями побічних явищ (CTCAE) 5. Пацієнти з активними або хронічними порушеннями рогівки, трансплантацією рогівки в анамнезі або активними очними станами, що потребують постійного лікування/моніторингу 6. Пацієнти з серйозним супутнім захворюванням або клінічно значущою активною інфекцією 7. Пацієнти з анамнезом розсіяного склерозу або іншого демієлінізуючого захворювання та/або синдрому Ламберта-Ітона (паранеопластичний синдром) 8. Пацієнти з клінічно значущими захворюваннями серця 9. Пацієнтам призначають пласт PLD тільки:
--	--

	• Фракція викиду лівого шлуночка (LVEF) нижче інституційної межі норми, виміряна за допомогою ехокардіографії (ЕЧО) або мультігаційного сканування (MUGA) 10. Пацієнти з геморагічним або ішемічним інсультом в анамнезі протягом 6 місяців до рандомізації 11. Пацієнти з циротичною хворобою печінки в анамнезі (клас В або С Чайлд-П'ю) 12. Пацієнти з попереднім клінічним діагнозом неінфекційної інтерстиціальної хвороби легенів (ILD), включаючи неінфекційний пневмоніт 13. Пацієнти з анамнезом інших злоякісних пухлин протягом 3 років до рандомізації
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Мірветуксимаб соравтансин (MIRV) IMGN853 6 мг/кг скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW) внутрішньовенно (IV) вводиться кожні 3 тижні Номери лотів: P1947918001, P1947918002 та P1947918003
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Рас вводили у кількості 80 мг/м ² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної (IV) інфузії на 1, 8, 15 та 22 дні 4-тижневого циклу. PLD вводили в дозі 40 мг/м ² у вигляді інфузії 1 мг/хв внутрішньовенної інфузії на 1 день 4-тижневого циклу. Топо вводили по 4 мг/м ² у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії на 1, 8 і 15 дні 4-тижневого циклу. Крім того, Торо можна вводити в дозі 1,25 мг/м ² у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії на 1-5 дні 3-тижневого циклу.
15. Супутня терапія	Усі супутні ліки та підтримуюча терапія, прийняті протягом 4 тижнів після C1D1 та через 30 днів після останньої дози досліджуваного препарату, були записані в клінічну базу даних. Ідентичність усіх ліків, дозування, шлях введення, частота, тривалість прийому та показання до застосування були записані у відповідних розділах електронної форми звіту про випадок (eCRF).
16. Критерії оцінки ефективності	Відповідь пухлини оцінювалася дослідником за допомогою RECIST v1.1. КТ або МРТ були зібрані та проведені для аналізу чутливості за допомогою BICR.

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки включали побічні явища, що виникають при лікуванні (ПЯПЛ), результати лабораторних досліджень, фізичне обстеження та життєві ознаки.
18. Статистичні методи	Кінцеві точки ефективності та аналіз: Основною кінцевою точкою дослідження 0416 була оцінка ВБП на дослідника, оцінена за допомогою методу Каплана-Майєра, з порівнянням між групами лікування, проведеним за допомогою пропорційної регресії ризику Кокса та тесту log rank. Дослідження було розроблено для перевірки нульової гіпотези про те, що функція виживання для ВБП була однаковою між плечем MIRV та плечем IC Chemo порівняно з альтернативною гіпотезою про те, що функція виживання ВБП відрізнялася між плечима MIRV та IC Chemo. Тільки якщо первинна кінцева точка ВБП була статистично значущою, для контролю рівня помилок у дослідженні (SWER) для ключових вторинних кінцевих точок ORR, OS та первинний PRO, в такому порядку. На момент остаточного аналізу ВБП був один проміжний аналіз для ОС. Функція альфа-витрат LAN-demets з використанням межі зупинки О'Брайєна-Флемінга була використана для контролю загальної помилки типу I на двосторонньому альфа-рівні 0,05. Точна межа 0,01313 при проміжному аналізі ОС була визначена на основі фактичної кількості подій смерті. Після цієї ієрархічної процедури тестування, при остаточному аналізі ВБП, враховуючи, що була досягнута заздалегідь визначена межа ранньої зупинки при проміжному аналізі, додаткове тестування гіпотез щодо ОС не проводитиметься.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Серед 227 пацієнтів, рандомізованих на MIRV, середній вік пацієнтів становив 64,0 років, а всі пацієнти були жінками (100%), з 3 (1%) пацієнтами дітородного потенціалу. Більшість пацієнтів були білими (69%) або азіатами (12%), а не іспаномовними чи латиноамериканцями (78%). З 226 пацієнтів, рандомізованих на IC Chemo, середній вік пацієнтів становив 62,0 років, а всі пацієнти були жінками (100%), причому 8 (4%) пацієнтів дітородного віку. Більшість пацієнтів були білими (64%) або азіатами (11%), а не іспаномовними або латиноамериканцями (72%). Демографічні та вихідні характеристики між групами лікування MIRV та IC Chemo були, як правило, подібними та добре збалансованими.

20. Результати ефективності	Популяція пацієнтів у цьому дослідженні була репрезентативною для сучасної популяції резистентного до платини раку яєчників (PROC). Більшість (80%) первинних діагнозів пацієнтів становили епітеліальний рак яєчників, і майже всі (452 з 453) зарахованих пацієнтів мали високоякісну серозну гістологію. Майже половина (47%) пацієнтів мали 3 попередні лінії терапії; 62% пацієнтів раніше отримували бевацизумаб, а 55% пацієнтів раніше отримували інгібітор полі (ADP-ribose) полімерази (PARP). Загалом, характеристики захворювання були подібними та добре збалансованими між групами лікування. MIRV продемонстрував як статистичну значущість, так і клінічно значущі результати ефективності порівняно з IC Chemo для пацієнтів із стійким до платини, запущеним епітеліальним раком яєчників високого ступеня, первинного очередини або маткових труб, оцінених за допомогою кількох ієрархічних показників, включаючи наступне: • Первинна кінцева точка ВБП_{INV} було досягнуто коефіцієнтом небезпеки (HR) 0,65 ($p < 0,0001$), що означає 35% поліпшення ВБП_{INV} для пацієнтів, рандомізованих до MIRV через хіміотерапію IC (медіана 5,62 проти 3,98 місяців). – Як підгрупи, які не отримували бевацизумаб (BEV), так і підгрупи, які попередньо отримували BEV, продемонстрували послідовну користь від MIRV у пацієнтів з PROC з HRS 0,66 ($p=0,021$) та 0,64 ($p=0,0011$) відповідно. – ВБП_{BICR} було узгоджено з оцінкою слідчого. – Аналіз підгруп ВБП, включаючи попереднє використання інгібіторів PARP, узгоджувались із загальним популяційним аналізом. • Ключова вторинна кінцева точка ORR_{INV} було досягнуто ($p < 0,0001$). Пацієнти, рандомізовані до MIRV, мали ORR_{INV} це було більш ніж удвічі більшим, ніж у IC Chemo (42,3% проти 15,9%, $p < 0,0001$) з 12 CR порівняно з 0 з IC Chemo. – ORR_{BICR} було узгоджено з оцінкою слідчого. – Аналіз підгруп ORR узгоджувався із загальним аналізом населення. • Ключова вторинна кінцева точка ОС була досягнута з HR 0,67 (значення $p = 0,0046$). Пацієнти, рандомізовані до MIRV, мали 33% поліпшення ОС порівняно з тими, які рандомізували на IC Chemo (медіана 16,46 проти 12,75 місяців).
-----------------------------	---

	– Аналіз підгруп ОС узгоджувався із загальним аналізом населення. • Остаточна запланована ключова вторинна кінцева кінцева точка EORTC QLQ-OV28 не відповідала заздалегідь визначеній різниці 16,67 балів у покращенні субшкали абдомінальної/GI; однак попередньо визначений аналіз чутливості з різницею 11,1 між групами, що сприяли MIRV, досяг номінальної значущості та вважався значущим. Додатковий аналіз продемонстрував тенденції до поліпшення або стабільності для більшості показників PRO для MIRV і переважно погіршення для IC Chemo. Відмінності з номінальним р-значенням $< 0,05$ спостерігалися між групами лікування, що сприяло MIRV, у середній зміні від вихідного рівня на 8/9 тижні у всіх підшкалах EORTC QLQ-C30, у підшкалах абдомінальної/GI та Ставлення до захворювання та лікування субшкали EORTC QLQOV28 та EQ-5D-5L VAS. Жодна підшкала не сприяла IC Chemo. • Пацієнти, рандомізовані до MIRV, продемонстрували більше та клінічно значуще поліпшення DOR_{INV} порівняно з IC Chemo (HR 0,62, $p = 0,033$). - Крім того, пацієнти, рандомізовані на MIRV, мали коротший час до відповіді (TTR) порівняно з тими, хто був рандомізований на IC Chemo (1,56 проти 2,71 місяця). – DOR_{BICR} був подібним серед пацієнтів, рандомізованих до MIRV проти IC Chemo; однак подібний до DOR_{INV}, пацієнти, рандомізовані до MIRV, мали коротший TTR порівняно з тими, які були рандомізовані на IC Chemo (1,72 проти 2,69 місяця). • Пацієнти, рандомізовані до MIRV, мали більший CA-125 RR порівняно з тими, хто рандомізований на IC Chemo (58,0% проти 30,3%, $p < 0,0001$). • MIRV продемонстрував більше поліпшення ВБП2 порівняно з IC Chemo, з HR 0,63 ($p = 0,0001$). – Аналіз підгруп ВБП2 узгоджувався із загальним аналізом населення. • Через обмежену кількість пацієнтів з антимедикаментозними антитілами (ADA) проти MIRV, не можна робити висновків щодо потенційного впливу імуногенності на ефективність.
21. Результати безпеки	Графіки дозування відрізнялися залежно від групи лікування. Середня тривалість дозування була довшою у пацієнтів, які отримували MIRV, порівняно з IC Chemo (4,98 проти 2,96

	місяців). Відносна інтенсивність дози серед усіх груп лікування була однаковою. Диференційований профіль безпеки MIRV відповідав попереднім дослідженням монотерапії, що продемонстровано наступним: • Повідомлялося про ПЯПЛ у подібних частках пацієнтів між групами лікування MIRV (96%) та IC Chemo (94%) за такими винятками: – Пацієнти, які отримували MIRV, повідомили про більшу кількість ПДПЛ у класі системних органів (SOC) розладів очей порівняно з тими, хто лікувався хіміотерапією IC. – Більша частка пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC, повідомила про події в рамках SOC розладів крові та лімфатичної системи порівняно з тими, хто лікувався MIRV, причому більшість подій повідомлялося у групах лікування Рас та Торо. – Подібна частка пацієнтів повідомляла про ПДПЛ незалежно від географічного розташування. – Як правило, результати ПДПЛ за віковими групами узгоджувалися із загальною популяцією безпеки. – Найпоширеніші ПЯПЛ у всіх схемах узгоджувалися з відомими профілями безпеки кожного препарату. • Частота досліджень ПДПЛ, пов'язаних із дослідженими препаратами, була, як правило, подібною у всіх популяціях (86% проти 81% для MIRV та IC Chemo відповідно) за такими винятками: – Події в рамках SOC розладів очей, які зустрічалися частіше у тих, хто лікувався MIRV (50% проти 2%), та розлади крові та лімфатичної системи, які частіше зустрічалися у пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC (44% проти 18%). – Найпоширеніші досліджувані ПЯПЛ, пов'язані з препаратами, за SOC та Preferred Term (PT) узгоджувалися з відомими профілями побічних ефектів кожного препарату. • Менша кількість пацієнтів, які отримували MIRV, повідомили про ПДПЛ ≥ 3 ступеня тяжкості порівняно з хіміотерапією IC (42% проти 54%). • Через обмежену кількість пацієнтів з ADA проти MIRV, не можна робити висновків щодо потенційного впливу імуногенності на безпеку.
--	--

	• Смертність, що сталася ≤ 30 днів після останньої дози досліджуваного препарату, була подібною для всіх груп лікування. – ПЯПЛ, що призводять до смерті, відбувалися аналогічно між групами лікування. • Характер і частота серйозних побічних явищ (SAE), про які повідомлялося у всіх схемах лікування, узгоджувалися з відомими профілями безпеки препаратів та/або основним захворюванням. – Пацієнти, які отримували MIRV, повідомили про меншу кількість SAEs, ніж пацієнти, які отримували хіміотерапію IC (24% проти 33%). • Менша кількість пацієнтів, які отримували MIRV (9%), мали ПДПЛ, що призвело до припинення досліджуваного препарату порівняно з тими, хто отримував хіміотерапію IC (16%). Частка пацієнтів, які мали принаймні 1 модифікацію дози, була подібною між групами лікування MIRV (60%) та IC Chemo (58%). • Загалом 122 (56%) пацієнтів, які отримували MIRV, повідомили про очні ПЯПЛ в рамках SOC очних розладів, що було більшою часткою пацієнтів порівняно з 9% пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC. – Більшість очних ПЯПЛ, зареєстрованих у пацієнтів, які отримували MIRV, мали ступінь тяжкості ≤ 2 ступеня, причому явища ≥ 3 ступеня спостерігалися у 30 (14%) пацієнтів (IC Chemo, 0 пацієнтів, 0%). – Середній час до початку перших очних ПЯПЛ при лікуванні MIRV становив 5,36 тижнів і коливався від 0,1 до 68,6 тижнів. – Найпоширенішими діями, вжитими через очні ПЯПЛ у пацієнтів, які отримували MIRV, були відсутність дії (22%), зменшення дози (18%) та затримка дози (14%). Чотирьом (2%) пацієнтам було назавжди припинено прийом MIRV. – З 122 пацієнтів, які отримували MIRV, які повідомили про очні ПЯПЛ, 51% повідомили про повне усунення, а ще 42% пацієнтів мали часткове поліпшення, більшість з яких переступили до 1 ступеня. З тих пацієнтів, які не документували усунення на момент блокування бази даних, 6 пацієнтів мали 1 ступінь, а у 3 пацієнтів були очні побічні явища (AE) 2 ступеня. • Загалом 81 (37%) пацієнтів, які отримували MIRV, повідомили про ПДПЛ периферичної нейропатії (згрупований термін), що
--	---

	було більше, ніж у 23% пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC, але менше, ніж у пацієнтів, які отримували Рас (46%). – Більшість ПЯПЛ периферичної нейропатії (згрупований термін), про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували MIRV, мали ступінь тяжкості ≤ 2 ступеня, причому явища ≥ 3 ступеня спостерігалися у 8 (4%) пацієнтів (Рас, 10%). – Найпоширенішими діями, вжитими через події периферичної нейропатії (згрупований термін) у пацієнтів, які отримували MIRV, були відсутність дії (29%), зменшення дози (6%), постійне припинення застосування MIRV (1%) та затримка дози ($< 1\%$). – Найпоширенішими діями, вжитими через події периферичної нейропатії (згрупований термін) у пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC, були відсутність дії (11%), зменшення дози (7%), постійне припинення лікування IC Chemo (усі з яких лікували Рас) та не вводила дозу (кожен 2%). – З 81 пацієнта, які отримували MIRV, які повідомили про периферичну нейропатію (згрупований термін) ПДПЛ, 13 (16%) пацієнтів повідомили про повне усунення, а у додаткових 8 (10%) пацієнтів спостерігалася часткове поліпшення. – Серед 47 пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC, які повідомили про периферичну нейропатію (згрупований термін) ПДПЛ, 10 (21%) повідомили про повне усунення, а у додаткових 7 (15%) пацієнтів спостерігалася часткове поліпшення. • Загалом 21 (10%) пацієнтів, які отримували MIRV, повідомили про пневмоніт (згрупований термін) ПДПЛ, що було більшою часткою пацієнтів порівняно з 1 ($< 1\%$) пацієнтом, який отримував хіміотерапію IC. – Більшість ПДПЛs пневмоніту (груповий термін), про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували MIRV, мали ступінь тяжкості ≤ 2 ступеня, причому явища ≥ 3 ступеня спостерігалися у 2 ($< 1\%$) пацієнтів (1 пацієнт повідомив про випадки дихальної недостатності 5 ступеня). Чотири (2%) пацієнти припинили MIRV через ПЯПЛ пневмоніту. Пацієнт, який отримав лікування IC Chemo, повідомив про подію пневмоніту ступеня тяжкості 2 ступеня. – Середній час до початку першого пневмоніту ПДПЛ для пацієнтів, які отримували MIRV, становив 21,0 тижнів (діапазон: від 3,1 до 49,1 тижнів) порівняно з 6,0 тижнями (діапазон: 6,0 до 6,0 тижнів) для пацієнта, який отримував хіміотерапію IC.
--	--

	– Найпоширенішими діями, вжитими внаслідок подій пневмоніту у пацієнтів, які отримували MIRV, були затримка дози (4%), не вжито заходів (3%), постійне припинення застосування MIRV (2%) та зменшення дози (< 1%). Дозу не вводили 1 пацієнту, який отримував IC Chemo, який повідомив про PTs пневмоніту. • Серед пацієнтів, які отримували MIRV, 18 (8%) пацієнтів повідомили про гіперчутливість вузьких стандартизованих запитів MedDRA (SMQ) протягом 3 днів після інфузії. З цих пацієнтів 5 (2%) повідомили про події реакції, пов'язані з інфузією (РП), жодна з яких не призвела до припинення прийому досліджуваного препарату. – 3 пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC, 27 (13%) пацієнтів повідомили про гіперчутливість, вузькі події SMQ протягом 3 днів після інфузії. З цих пацієнтів 9 (4%) повідомили про випадки РП, 1 (лікували Рас) з яких призвів до припинення досліджуваного препарату. • Перехід до лабораторних показників 3 або 4 ступеня, як правило, був нечастим і не пов'язаний із серйозними ПЯПЛ. • За жодної схеми лікування не спостерігалось клінічно значущих тенденцій показників життєво важливих показників. • Не спостерігалось, що пацієнти відповідають потенціалу закону Хі.
22. Висновок (заклучення)	Загалом 425 пацієнтів отримували щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату у дослідженні 0416 і були включені до аналізу популяції безпеки. На момент первинного аналізу 32 (14%) та 6 (3%) пацієнтів залишилися на MIRV та IC Chemo відповідно. Дослідження 0416 досягло основної кінцевої точки ефективності ($p < 0,0001$) з ВБП HR 0,65 (95% ДІ: 0,521; 0,808). Результати були узгодженими між аналізами ВБП_{INV} і ВБП_{BICR}. У підгруповому аналізі ВБП подібні результати спостерігалися незалежно від попереднього лікування BEV, впливу інгібіторів PARP, віку та попередніх напрямків терапії. Дослідження також досягло ключових вторинних кінцевих показників ефективності ORR ($p < 0,0001$) та ОС ($p = 0,0046$). Загальна виживаність була значно довшою у групі лікування MIRV з медіаною 16,46 місяців проти 12,75 місяців у групі IC Chemo (HR 0,67 [95% ДІ: 0,504, 0,885]). Аналіз додаткових кінцевих показників вторинної ефективності продемонстрував

	збільшення DOR для хіміотерапії MIRV проти IC, і що користь ВБП для MIRV над IC хіміотерапією зберігалася після першого прогресування. Разом ці дані демонструють, що клінічна користь MIRV перевершує раніше доступну терапію у цій популяції пацієнтів, результати якої не покращилися з моменту їх первинного схвалення більше 20 років тому. Таким чином, MIRV забезпечує клінічно значущі переваги для популяції PROC з високою незадоволеною потребою. Профіль АЕ MIRV у цьому дослідженні пацієнтів з платинорезистентним, високоякісним серозним ЕОС, первинним раком очеревини або маткових труб, пухлини яких виражають високий рівень FRα, характеризувався переважно низькоградусними оборотними очними, шлунково-кишковими та нейросенсорними явищами, включаючи помутніння зору, кератопатію, сухість очей, біль у животі, втому, діарею, нудоту, запор та периферичну нейропатію, які відповідають відомому профілю безпеки MIRV B. Більшість ПДПЛ у групі лікування MIRV були ≤ 2 ступеня. ПДПЛ ≥ 3 ступеня тяжкості були рідше у пацієнтів, які отримували MIRV, порівняно з IC Chemo (43% проти 54%), незалежно від причинно-наслідкового зв'язку. Загальні групові побічні ефекти, що представляють інтерес (очна, периферична нейропатія, пневмоніт та РП ПДПЛ) вплинули на 56%, 37%, 10% та 8% усіх пацієнтів, які отримували MIRV у дослідженні 0416 відповідно, що було пропорційно вище за всіма параметрами порівняно з хіміотерапією IC, за винятком РП (13%). Більшість цих ПЯПЛ, що представляли інтерес, були легкої або середньої тяжкості. З загальної кількості 218 пацієнтів, які отримували MIRV у дослідженні 0416, ≥ 3 ступеня інтересу спостерігалися у загальній низької частоти пацієнтів (очні [30 пацієнтів, 14%], периферична нейропатія [8 пацієнтів, 4%] та пневмоніт [2 пацієнти, < 1%]), що, як правило, було схоже на пацієнтів, які отримували хіміотерапію IC, за винятком очних ПДПЛ ≥ 3 ступеня (14% проти 0%). Смертельні побічні ефекти були подібними між групами лікування і були нечастими: 1,4% (як у групах MIRV, так і в IC Chemo) пацієнтів відчували смертельні побічні ефекти з усіх причин протягом 30 днів після останньої дози досліджуваного препарату. Один пацієнт (пацієнт 930-012) повідомив про
--	--

	смертельний випадок нейтропенічного сепсису, який оцінювався як пов'язаний з MIRV. Хоча мієлосупресія є важливим питанням безпеки при цитотоксичній хіміотерапії, протягом усіх схем лікування MIRV асоціювалася з відносно низькою мієлосупресією ≥ 3 ступеня (нейтропенія: $< 1\%$; анемія: $< 1\%$; тромбоцитопенія: $< 1\%$). Нейротоксичність є важливим питанням безпеки з іншими агентами, спрямованими на тубулін. MIRV, кон'югат антитіла-препарат з корисним навантаженням DM4, спрямованим на тубулін, був пов'язаний з низьким рівнем досліджуваного препарату ПТ периферичної нейропатії ≥ 3 ступеня (3 пацієнти, 1%). Клінічно значуща ефективність у пацієнтів з високим рівнем FRα, ідентифікованих біомаркерами, які отримували MIRV, разом із диференційованим профілем безпеки та переносимістю демонструють сприятливий профіль користі та ризику.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Менеджер з реєстрації
Галамай Г.



ЗВІТ
про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Елагере
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Алмак Фарма Сервісез (Айрленд) Лімітед
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SORAYA: Дослідження фази 3 однієї групи мірветуксимабу соравтансину при стійкому до платини, запущеному епітеліальному раку яєчників високого ступеня, первинного очередини або маткових труб з високою експресією фолатного рецептор-альфа Версія 3 (Поправка 2) 28 серпня 2020 року - глобальна поправка Версія 3.1 (Поправка 2.1a 11 вересня 2020 року - спеціальна поправка до протоколу Німеччини IMGN 853-0417 SORAYA NCT04296890
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого зарахування пацієнта: 23 липня 2020 року Обмеження даних для первинного аналізу: 16 листопада 2021 Завершення 16 листопада 2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бельгія, Болгарія, Чехія, Німеччина, Ірландія, Ізраїль, Італія, Польща, Іспанія та США.
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних, яких спонсор клінічного випробування планував залучити до клінічного випробування: приблизно 110 пацієнтів Фактична кількість досліджуваних: 106 пацієнтів

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: • Для визначення ефективності (визначеної частотою об'єктивної відповіді [ORR]) мірветуксимабу соравтансину у пацієнтів з платинорезистентним раком яєчників (PROC) та високою експресією фолат-рецептор-альфа (FRα) Вторинні: • Визначити стійкість відповіді на мірветуксимаб соравтансин у пацієнтів з PROC та високою експресією FRα Додаткові вторинні: • Для оцінки безпеки та переносимості мірветуксимабу соравтансину • Охарактеризувати клінічну активність мірветуксимабу соравтансину у пацієнтів з PROC та високою експресією FRα
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноступеневе дослідження 3 фази, призначене для оцінки ефективності та безпеки мірветуксимабу соравтансину у пацієнок з платинорезистентним серозним епітеліальним раком яєчників високого ступеня злоякісності, первинним перитонеальним раком або раком фаллопійових труб (далі – PROC), які попередньо отримували бевацизумаб, пухлини яких експресують високий рівень FRα. На думку дослідника, пацієнткам підходила монотерапія для наступної лінії терапії. Позитивність FRα (високий рівень FRα) визначалася за допомогою аналізу Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx, далі по тексті – аналіз Ventana FOLR1. Оцінювання пухлини, включаючи радіологічне обстеження за допомогою комп'ютерної томографії (КТ)/магнітно-резонансної томографії (МРТ), проводилося під час скринінгу, а потім кожні 6 тижнів (± 1 тиждень) з 1-го дня 1-го циклу протягом перших 36 тижнів, а потім кожні 12 тижнів (± 3 тижні) до прогресування захворювання (ПЗ), смерті, початку нової протипухлинної терапії або відкликання згоди пацієнта, залежно від того, що настало раніше. Пацієнти, які припинили прийом мірветуксимабу соравтансину з причин, відмінних від ПЗ, продовжували обстеження пухлини до документування ПЗ або початку нової протипухлинної терапії, залежно від того, що настало раніше. До 36-го тижня обстеження проводилися кожні 6 тижнів (± 1 тиждень), як це дозволено місцевими вимогами, але повинні були проводитися з інтервалом не більше 12 тижнів. Після 36-го тижня обстеження проводилися кожні 12 тижнів (± 3 тижні) до документування ПЗ або початку нової протипухлинної терапії. Усіх пацієнтів, які припинили прийом досліджуваного препарату, спостерігали кожні 3 місяці (± 1 місяць) до смерті, втрати з-під

	спостереження, відкликання згоди на спостереження за виживанням або завершення дослідження, залежно від того, що настало раніше.
12. Основні критерії включення	- Жінки-пацієнти віком ≥ 18 років. - Пацієнти повинні мати підтверджений діагноз високого ступеня серозного раку яєчників ендометрія, первинного раку очеревини або раку маткових труб. - Пацієнти, мабуть, мали резистентне до платини захворювання. - Пацієнти повинні мати рентгенографічний прогрес під час або після останньої лінії протипухлинної терапії. - Пацієнти повинні бути готові надати архівний блок пухлинної тканини або слайди або пройти процедуру для отримання нової біопсії з використанням медично рутинної процедури з низьким ризиком для імуногістохімічного підтвердження позитивності FRα. - Пухлина пацієнта повинна бути позитивною на експресію FRα, як визначено аналізом Ventana FOLR1. - У пацієнтів повинно бути принаймні 1 ураження, яке відповідає визначенню вимірюваного захворювання за критеріями оцінки відповіді у солідних пухлин (RECIST) версії 1.1 (рентгенологічно виміряно дослідником). - Пацієнти повинні отримувати принаймні 1, але не більше 3 попередніх системних ліній протипухлинної терапії, включаючи щонайменше 1 лінію терапії, що містить бевацизумаб, і для яких терапія одним препаратом була доречною як наступна лінія лікування: - о Ад'ювант $\pm$ неoad'ювант вважалися 1 лінією терапії. - о Підтримуюча терапія (наприклад, бевацизумаб, інгібітори PARP) вважалася частиною попередньої лінії терапії (тобто не враховувалася незалежно). - о Терапія, змінена через токсичність за відсутності прогресування, вважалася частиною тієї ж лінії (тобто не враховувалася незалежно). - о Гормональну терапію зараховували як окрему лінію терапії, якщо вона не була призначена як підтримуюча. - Пацієнти повинні мати статус ефективності Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG PS) 0 або 1. - Пацієнти повинні мати адекватні гематологічні, печінкові та ниркові функції.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Мірветуксимаб соравтансин 6 мг/кг скоригованої ідеальної маси тіла внутрішньовенно вводиться кожні 3 тижні Номери партій: P1947918001 та P1947918002

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Відповідь пухлини оцінювалася дослідником за допомогою RECIST v1.1. КТ або МРТ збирали для аналізу чутливості за допомогою сліпого незалежного центрального огляду (BICR).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки включали побічні ефекти, що виникають під час лікування (TEAE) та клінічно значущі зміни ≥ 3 ступеня в результатах лабораторних досліджень, фізикального обстеження та життєвих ознак, а також побічні явища, що виникають під час лікування, очні або легеневі побічні явища.
18. Статистичні методи	Кінцеві точки ефективності та аналіз: Основною кінцевою точкою ефективності була ORR, яка включала найкращу підтверджену відповідь CR або PR, як оцінив дослідник. Первинна кінцева точка ORR була розрахована на основі популяції оцінки ефективності, а її 95% точний довірчий інтервал (ДІ) оцінювали за допомогою методу Клоппера-Пірсона. Ключовою вторинною кінцевою точкою була тривалість відповіді (DOR), визначена як час від початкової відповіді, оціненої дослідником (CR або PR) до PD або смерті, за оцінкою дослідника. Ключова вторинна кінцева точка DOR була узагальнена у пацієнтів з підтвердженою найкращою загальною відповіддю (BOR) лише CR або PR. Розподіл DOR узагальнено методом Каплана-Майєра. Терміни остаточного аналізу для первинної кінцевої точки: Щоб забезпечити достатню тривалість лікування для досягнення підтвердженої відповіді, остаточний аналіз на ORR проводили після того, як усі пацієнти, які оцінюються ефективність, пройшли щонайменше 4 оцінки пухлини після вихідного рівня, спостерігали прогресування радіологічного захворювання, померли або мали клінічне прогресування протягом 105 днів після першої дози мірветуксимабу соравтансину або відкликали з дослідження з інших причин.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Серед 106 пацієнтів у популяції безпеки середній вік становив 62 роки, а всі пацієнти були жінками. Пацієнтів дітородного потенціалу не було. Більшість пацієнтів були білими (96%), а не латиноамериканцями чи латиноамериканцями (93%). Більшість пацієнтів (80%) мали епітеліальний рак яєчників, потім первинний рак

	очеревини (11%) або рак маткової труби (8%). Усі пацієнти (100%) мали високоякісну серозну гістологію, мали зразки пухлини, які були оцінені як FRA-позитивні, і раніше отримували бевацизумаб. Приблизно половина (51%) пацієнтів отримували 3 попередні лінії терапії, а приблизно половина (48%) отримували попередній інгібітор PARP. Інтервал без платини становив від 0 до 3 місяців у 37% пацієнтів та > 3 - 6 місяців у 60% пацієнтів. Більшість пацієнтів мали статус ефективності ECOG 0 (57%), за яким слідував статус ефективності ECOG 1 (43%).
20. Результати ефективності	Підтверджений ORR відповідно до RECIST v1.1, оцінений дослідником, становив 32,4% (95% ДІ: 23,6% до 42,2%). П'ять пацієнтів мали підтверджену відповідь КР; 29 пацієнтів мали підтверджену відповідь PR. Підтверджений ORR за оцінкою BICR становив 31,6% (95% ДІ: 22,4% до 41,9%). Загальна відповідність BOR між оцінками дослідника та BICR становила 85% (точний ДІ Клоппера-Пірсона: 76% до 91%). Серед пацієнтів з підтвердженим CR або PR за оцінкою дослідника медіана DOR за RECIST становила 5,9 місяця (95% ДІ: від 5,6 до 7,7 місяців). Середній час до відповіді становив 1,5 місяця (діапазон: від 1,0 до 5,6 місяців). На момент визначеного протоколом первинного аналізу 15 з 34 респондентів залишалися на мірветуксимаб соравтансин без PD і піддавалися цензурі в аналізі DOR. Частота відповіді на раковий антиген 125 (CA-125) у міжгрупі гінекологічного раку (GCIC) становила 46,5%. Середня виживаність без прогресування у популяції, оціненої дослідником, становила 4,3 місяця (95% ДІ: від 3,7 до 5,1 місяця). При середньому спостереженні 8,5 місяців 31% пацієнтів померли, а середня загальна виживаність не була досягнута.
21. Результати безпеки	Пацієнти отримували медіану 6 циклів лікування (діапазон: від 1 до 17 циклів). Майже у всіх пацієнтів (99%) було зареєстровано ≥ 1 TEAE. Найпоширенішими TEAE були помутніння зору (46%), нудота (40%), кератопатія ([згрупований термін] 37%), біль у животі ([згрупований термін] 33%), діарея (31%), запор (30%), втома (30%), сухе око ([згрупований термін] 27%), периферична нейропатія ([згрупований термін] 27%) та астенія (21%). Захворюваність на TEAE, пов'язані з дослідженими препаратами, становила 86%. Найпоширенішими TEAE, пов'язаними з дослідженими препаратами, були помутніння зору (41%), кератопатія ([згрупований термін] 36%), нудота (29%), сухість очей ([згрупований

термін] 23%), втома (23%), діарея (22%) та периферична нейропатія ([згрупований термін] 21%).

Захворюваність на TEAE ≥ 3 ступеня становила 50%. Найпоширенішими TEAE ≥ 3 ступеня за класом системних органів (SOC) були розлади шлунково-кишкового тракту (21%). Найпоширенішими TEAE 3 ступеня або вище за бажаним терміном були кератопатія (8%), біль у животі (7%), помутніння зору (7%), підвищення гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) (5%), асцит (4%), непрохідність тонкої кишки (4%), діарея (3%) та катаракта (3%). Найпоширенішими TEAE, пов'язаними з препаратами ≥ 3 ступеня, були кератопатія (8%), помутніння зору (6%) та підвищення ГГТ (4%). Сім пацієнтів (7%) померли від досліджуваного препарату або протягом 30 днів після останньої дози. Основною причиною смерті була PD у 4 пацієнтів, TEAE у 2 пацієнтів та «інша» (паліативна седація) у 1 пацієнта. З 2 пацієнтів із смертельними TEAE 1 пацієнт мав досліджувану дихальну недостатність, пов'язану з препаратом (можливо, пов'язану, без доказів реакції препарату на розтин, що показував метастатичний рак яєчників у легенях, з дифузним ураженням альвеол на тлі фіброзу з недавньою бронхопневмонією). Інший пацієнт мав смертельну TEAE непрохідності тонкої кишки, яка вважалася не пов'язаною з мірветуксимабом соравтансином і пов'язана з ПЗ.

Характер і частота серйозних побічних явищ (SAE) узгоджувалися з відомим профілем безпеки препарату та/або основним захворюванням. Пов'язані SAEs були нечастими (загалом 15 подій у 11 пацієнтів [10%]), і всі траплялися одиничними випадками.

Загалом 8% пацієнтів повідомили про TEAE пневмоніту. Усі TEAE з пневмонітом мали ступінь тяжкості 1 або 2 ступеня. Середній час до початку першого пневмоніту TEAE становив 4,2 місяці (діапазон: від 1,2 до 5,5 місяців).

Жодних подій виразки рогівки або перфорації рогівки не відбувалося. Приблизно половина (52%) пацієнтів повідомили про очні TEAE помутніння зору та/або згрупований термін кератопатії, включаючи 11 пацієнтів (10%), які повідомили про максимальні події 3 ступеня, і 1 пацієнт, який повідомив про максимальну подію 4 ступеня (кератопатія). Огляд звітів офтальмологічного обстеження підтвердив, що подія кератопатії 4 ступеня відображала зміну гостроти зору в 1 оці (ліворуч) з 20/25 до 20/200, що супроводжувалося неконфлюентними відкладеннями рогівки, які розглядалися як синдром сухого ока з мастилом. Відкладення рогівки

зникли, а зір повернувся до вихідного рівня через 15 днів при офтальмологічному дослідженні. Решта пацієнтів повідомляли про очні TEAE 1 ступеня (20 пацієнтів, 19%) або 2 ступеня (23 пацієнти, 22%). Середній час до початку першого очного TEAE пацієнта становив 1,4 місяця (діапазон: від 0 до 8,4 місяців). Дев'ять пацієнтів мали TEAE 2 ступеня або більше, які не змінилися до 1 або 0 ступеня на момент первинного аналізу. П'ятеро з цих пацієнтів все ще отримували досліджуваний препарат, у тому числі 1 пацієнт із постійним помутнінням зору 3 ступеня та 4 пацієнти з триваючими подіями 2 ступеня. Решта 4 пацієнти, всі з них, які мали триваючі події 2 ступеня, припинили прийом мірветуксимабу соравтансину через PD, але продовжували досліджувати для спостереження за виживанням.

Загалом 27% пацієнтів повідомили про TEAE периферичної нейропатії, включаючи 2 пацієнтів (2%), які повідомили про максимальну подію 3 ступеня, та 6 пацієнтів (6%), які повідомили про максимальні події 2 ступеня; решта подій мали ступінь тяжкості 1 ступеня. Середній час до початку першої події периферичної нейропатії становив 1,4 місяця (діапазон: від 0,2 до 6,9 місяців).

У одного пацієнта спостерігалася реакція, пов'язана з інфузією 3 ступеня, що призвело до постійного припинення застосування досліджуваного препарату. Запити Стандартного медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) (широкі та вузькі) щодо гіперчутливості для виявлення потенційно релевантних TEAE протягом 3 днів після інфузії не виявили додаткових подій 3 ступеня чи інших сигналів безпеки.

Дванадцять пацієнтів (11%) мали ≥ 1 TEAE, що призвело до припинення досліджуваного препарату. У семи пацієнтів (7%) було ≥ 1 TEAE, пов'язане з дослідженим препаратом, що призвело до припинення прийому мірветуксимабу соравтансину (тромбоцитопенія [2%] та кератопатія, в тому, реакція, пов'язана з інфузією, периферична рухова та сенсорна нейропатія та дихальна недостатність [1% кожен]).

Сорок дев'ять пацієнтів (46%) мали ≥ 1 TEAE, що призвело до затримки дози або зменшення дози; 42 пацієнти (40%) мали ≥ 1 TEAE, пов'язану з дослідженим препаратом, що призвело до затримки дози препарату або зменшення дози. TEAE, що призводять до затримки або зменшення дози, найчастіше зустрічалися в SOC очних розладів (23 пацієнти).



	Переходи до лабораторних показників 3 або 4 ступеня були нечастими і не були пов'язані з важкими TEAE. Істотних тенденцій показників життєво важливих показників не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	Введення мірветуксимабу соравтансину було пов'язане з ORR 32,4% (95% ДІ: 23,6% до 42,2%), відповідаючи первинній кінцевій точці та відкидаючи нульову гіпотезу 12%. Медіана DOR становила 5,9 місяців (95% ДІ: від 5,6 до 7,7 місяців). Клінічно значуща ефективність, як продемонстрована ORR та DOR, у пацієнтів з високим рівнем FRA, ідентифікованих біомаркером, які отримували мірветуксимаб соравтансин, разом із диференційованим профілем безпеки та переносимістю демонструють сприятливий профіль користі та ризику у цій популяції пацієнтів.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.