

ЗВІТИ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Діюча речовина інаволісіб також відома під назвами RO7113755, GDC-0077 та G02967907
1) первинна фармакодинаміка	<p>Дослідження <i>in vitro</i></p> <p>Біохімічна селективність інаволісибу до ізоформ РІЗК (дослідження 16-1792)</p> <p>Метою цього дослідження було визначення біохімічної активності інаволісибу у ферментативному аналізі ізоформ РІЗК (альфа, бета, дельта та гама).</p> <p><i>Метод випробування:</i> Ферментативна реакція ліпідкінази РІЗК виявлена за допомогою аналізу Promega ADP-Glo™. Випробувана концентрація: від 5,08 нМ до 1 мкМ.</p> <p><i>Основні результати:</i> Інаволісіб є потужним інгібітором РІЗКα (константа інгібування для зазначеної ізоформи РІЗК $K_i = 0,038$ нМ) та біохімічно в 300 разів селективніший у порівнянні з іншими ізоформами РІЗК класу I. Інаволісіб у 2676 разів ефективніший щодо РІЗКα, ніж щодо РІЗКβ, у 337 разів ефективніший щодо РІЗКα, ніж щодо РІЗКδ, і в 574 рази ефективніший щодо РІЗКα, ніж щодо РІЗКγ.</p> <p>Селективність інаволісибу до кіназ (дослідження 16-1794)</p> <p>Метою цього дослідження було визначення селективності інаволісибу в панелі кіназ.</p> <p><i>Метод випробування:</i> Аналізи реакції кіназ Z'-LYTE™ FRET, Adapta™ TR-FRET або LanthaScreen™ TR-FRET. Випробувана концентрація: 1 мкМ.</p> <p><i>Основні результати:</i> Інаволісіб високоселективний щодо РІЗКα. Інаволісіб інгібував 3 з 224 кіназ у панелі кіназ Invitrogen на >80 % при концентрації 1 мкМ. Дві кінази, РІЗКα і РІЗКγ, є мішенями інаволісибу. Крім того, інаволісіб інгібував РІЗКC2β на 82 %. Для подальшого дослідження було отримано значення концентрації напівмаксимального інгібування (IC_{50}) для панелі із 7 членів сімейства РІЗК. Інаволісіб був як мінімум у 2000 разів селективнішим щодо РІЗКα порівняно з усіма іншими випробуваними кіназами.</p> <p>Селективність інаволісибу до мутацій (дослідження 16-1793)</p>

Метою цього дослідження було продемонструвати селективність інаволісибу до мутацій гена *PIK3CA*.

Метод випробування: Виявлення p110 α методом вестерн-блот. Випробувана концентрація: 50,8 пМ до 10 мкМ.

Основні результати: Інаволісиб сприяє розкладанню мутованого білка p110 α . Обробка клітин інаволісибом призводить до виснаження білка p110 α в клітинній лінії HCC1954 раку молочної залози, що містить мутований ген *PIK3CA*, але не в клітинній лінії HDQ-P1, яка є диким типом (ДТ) щодо гена *PIK3CA*. Інаволісиб індукує більше зниження експресії маркерів сигнального шляху, таких як pAKT, і підвищений апоптоз, згідно з розщепленою експресією PARP, в лініях ракових клітин з мутацією гена *PIK3CA* порівняно з лініями ракових клітин *PIK3CA*-ДТ.

Комбінації інаволісибу *in vitro* (дослідження 16-1795 та 16-1796)

Метою цих досліджень на естроген-рецептор (ER)-позитивних, HER2-негативних клітинах MCF7 з мутацією гена *PIK3CA*^{E545K} було визначити, чи посилює інаволісиб активність фулвестранту або палбоциклібу з використанням моделі Bliss Independence.

Метод випробування: Клітини MCF7 обробляли протягом 5 днів інаволісибом і фулвестрантом або палбоциклібом у матриці доз 8 \times 10, а комбіновані ефекти на життєздатність клітин оцінювали з використанням моделі Bliss Independence.

Основні результати: Усі 3 препарати (інаволісиб, фулвестрант і палбоцикліб) демонструють активність у клітинах MCF7 при застосуваннях як окремі препарати. Порівняно з обробкою одним препаратом комбінація інаволісибу з фулвестрантом або палбоциклібом додатково знизила життєздатність пухлинних клітин серед клітин MCF7 *in vitro*, що дало позитивний бал Блісса для кожної комбінації. На підставі цих аналізів інаволісиб демонструє помірну синергію в поєднанні з фулвестрантом або палбоциклібом у клітинах MCF7.

Дослідження *in vivo*

Дослідження ефективності інгібітора PI3K GDC-0077 проти ксенотрансплантатів раку молочної залози людини KPL-4 з мутацією гена *PIK3CA* в мишей із вродженою відсутністю клітин-кілерів і тяжким комбінованим імунодефіцитом (ТКІД) (дослідження 13-3399-L)

Метою цього дослідження було визначення ефективних доз інаволісибу, що вводяться перорально за схемою один раз на добу (1 р/д) на моделі ксенотрансплантата раку молочної залози KPL-4 людини, яка містить активуючу мутацію гена *PIK3CA* (H1047R, гетерозиготну), у мишей із вродженою відсутністю клітин-кілерів і тяжким комбінованим імунодефіцитом (ТКІД).

Інаволісиб вводили перорально 1 р/д мишам із вродженою відсутністю клітин-кілерів та ТКІД, що мали ортотопічні ксенотрансплантати раку молочної залози людини KPL-4, в дозах від 1 до 50 мг/кг протягом 28 днів. Спостерігалось дозозалежне інгібування росту пухлини (ІРП), при цьому найбільша протипухлинна відповідь — ІРП 153 % — була відзначена при максимальній переносимій дозі (МПД) 50 мг/кг. При дозі 50 мг/кг введення інаволісибу призвело до 9 часткових відповідей (ЧВ) та 1 повної відповіді (ПВ) з 10 оброблених тварин, що дало 100 % частоту загальної відповіді (ЧЗВ).

Переносимість введення інаволісибу перорально (п/о) 1 р/д оцінювалася за відсотковою зміною маси тіла в ході дослідження. Загальна втрата маси тіла була менш вираженою зі збільшенням дози, що, імовірно, пов'язано зі зниженням пухлинного навантаження та пов'язаних з ним рівнів ІЛ-6. Таким чином, інаволісиб вважався переносимим при всіх випробуваних рівнях доз.

Дослідження ефективності інгібітора РІЗК GDC-0077 проти ксенотрансплантатів раку молочної залози людини HCC1954X1 з мутацією гена *PIK3CA* в безтимусних мишей NCr (дослідження 13-3399-0)

Метою цього дослідження було визначення ефективних доз інаволісибу, що вводяться перорально за схемою 1 р/д, на моделі ксенотрансплантата раку молочної залози HCC1954X1 з мутацією гена *PIK3CA* (H1047R) в безтимусних мишей NCr.

Інаволісиб вводили п/о 1 р/д в дозах від 0,5 до 50 мг/кг протягом 25 днів безтимусним мишам NCr з ортотопічними ксенотрансплантатами раку молочної залози людини HCC1954X1. Дозозалежне ІРП спостерігалось при дозах від 2,5 до 50 мг/кг, з найбільшою протипухлинною відповіддю — 149 % ІРП — у групі з найвищою дозою 50 мг/кг. При дозі 50 мг/кг введення інаволісибу призвело до 6 ЧВ з 10 оброблених тварин, що дало 60 % ЧЗВ.

Переносимість визначалася як відсоткова зміна маси тіла від початку дозування. Усі дози переносилися добре, крім дози 50 мг/кг. У групі з дозою 50 мг/кг 1 миша була умертвлена на 6-й день унаслідок втрати ваги >20 %, а в іншій миші на 6-й день спостерігалася втрата ваги 15 %, але вона відновилася протягом решти періоду дозування. В інших 8 мишей втрата ваги становила <10 % під час дослідження.

Дослідження ефективності інгібітора РІЗК GDC-0077 у комбінації з палбоциклібом на ксенотрансплантатах раку молочної залози MCF7 з мутацією гена *PIK3CA* в безтимусних мишей (дослідження 16-0598)

Метою цього дослідження було визначення ефективності інаволісибу, палбоциклібу або комбінації інаволісибу та палбоциклібу, що вводяться 1 р/д на моделі ксенотрансплантата

раку молочної залози людини MCF7 з мутацією гена *PIK3CA* в безтимусних мишей.

Інаволісиб (25 мг/кг), палбоцикліб (50 мг/кг) або їхня комбінація вводилися п/о 1 р/д мишам pu/pu з ортотопічними ксенотрансплантатами раку молочної залози людини MCF7. На 21-й день інаволісиб у дозі 25 мг/кг призвів до 63 % ІРП, тоді як палбоцикліб у дозі 50 мг/кг привів до 44 % ІРП. Комбінація інаволісибу з палбоциклібом викликала збільшення ІРП та кількості ЧВ наприкінці дозування на 21-й день (114 % ІРП, 4 ЧВ з 12 тварин) порівняно з кожним препаратом, що застосовувався окремо.

Переносимість визначалася як відсоткова зміна маси тіла від початку дозування. Декілька мишей у всіх групах доз, включаючи контрольну групу основи лікарської форми, були виключені з дослідження через токсичність естрогену. Крім втрати ваги, пов'язаної з введенням естрогену, випробувані дози інаволісибу, палбоциклібу та комбінації обох препаратів добре переносилися.

Дослідження ефективності інгібітора PI3K GDC-0077 у комбінації з фулвестрантом на ксенотрансплантатах раку молочної залози MCF7 з мутацією гена *PIK3CA* в безтимусних мишей (дослідження 16-0599)

Метою цього дослідження було визначення ефективності інаволісибу, що вводиться 1 р/д, фулвестранту, що вводиться п/ш один раз на тиждень (1 р/т), й комбінації інаволісибу та фулвестранту на моделі ксенотрансплантата раку молочної залози людини MCF7 з мутацією гена *PIK3CA*.

Інаволісиб вводили в дозі 25 мг/кг п/о 1 р/д, а фулвестрант вводили в дозі 5 мг/мишу п/ш 1 р/т мишам pu/pu з ортотопічними ксенотрансплантатами раку молочної залози людини MCF7. Наприкінці дозування на 21-й день інаволісиб у дозі 25 мг/кг призвів до 82 % ІРП, тоді як фулвестрант у дозі 5 мг/мишу призвів до 52 % ІРП. Комбінація інаволісибу з фулвестрантом викликала більше ІРП на 21-й день (96 % ІРП) порівняно з кожним препаратом, що застосовувався окремо.

Переносимість визначалася як відсоткова зміна маси тіла від початку дозування. Декілька мишей у всіх групах доз, включаючи контрольну групу основи лікарської форми, були виключені з дослідження через токсичність естрогену. Крім втрати ваги, пов'язаної з введенням естрогену, випробувані дози інаволісибу, фулвестранту та комбінації обох препаратів добре переносилися.

Дослідження ефективності інгібітора PI3K GDC-0077 у комбінації з фулвестрантом та палбоциклібом на ксенотрансплантатах раку молочної залози MCF7 з мутацією гена *PIK3CA* в безтимусних мишей (дослідження 16-2204)

Метою цього дослідження було визначення ефективності на моделі ксенотрансплантата раку молочної залози людини MCF7 з мутацією гена *PIK3CA* інаволісибу, що вводиться п/о 1 р/д; фулвестранту, що вводиться п/ш 1 р/т; палбоциклібу, що вводиться п/о 1 р/д; та їхніх подвійних і потрійних комбінацій.

Наприкінці дозування на 20-й день інаволісибу у дозі 25 мг/кг п/о 1 р/д призвів до 61 % ІРП; палбоцикліб у дозі 50 мг/кг п/о 1 р/д привів до 49 % ІРП; а фулвестрант у дозі 5 мг/мишу 1 р/т п/ш привів до 20 % ІРП. На 20-й день комбінація палбоциклібу з фулвестрантом у тих самих дозах, що й окремі препарати, призвела до 62 % ІРП; комбінація інаволісибу з фулвестрантом призвела до 79 % ІРП; а комбінація інаволісибу з палбоциклібом призвела до 102 % ІРП. Потрійна комбінація інаволісибу, палбоциклібу та фулвестранту призвела до більшого ІРП на 20-й день (119 %) порівняно з кожним окремим препаратом, а також з подвійними комбінаціями. Крім того, при потрійній комбінації у 8 із 12 тварин спостерігалася ЧВ, що призвела до 67 % ЧЗВ. Натомість серед груп, які отримували дозування одним препаратом чи подвійною комбінацією, спостерігалася лише 1 ЧВ (з 12 мишей із пухлинами); 1 ЧВ для комбінації інаволісибу та палбоциклібу призвела до 8 % ЧЗВ.

Переносимість визначалася як відсоткова зміна маси тіла від початку дозування. Декілька мишей у всіх групах дозування, включаючи контрольну групу основи лікарської форми, були виключені з дослідження через токсичність естрогену, яка зазвичай спостерігається в мишей, яким дають пелети естрогену. За винятком втрати ваги, пов'язаної з естрогеном, випробувані дози інаволісибу, палбоциклібу, фулвестранту та комбінації кожного препарату, переносилися на основі втрати ваги тіла <10 % у ході дослідження порівняно з контрольною групою основи лікарської форми.

Фармакокінетичне (ФК) та фармакодинамічне (ФД) дослідження інгібування РІЗК за допомогою препарату GDC-0077 проти ксенотрансплантатів раку молочної залози людини HCC1954X1 з мутацією гена *PIK3CA* в безтимусних мишей (дослідження 15-0797-B)

Метою цього дослідження було визначення залежності ФК-ФД інаволісибу після введення п/о у 2 дозах безтимусним мишам NCr з пухлинами молочної залози з мутацією HCC1954X1 гена *PIK3CA*.

Після введення одноразової дози інаволісибу п/о у тварин брали зразки плазми крові та пухлини для аналізу ФК та ФД відповідно. Рівні маркерів сигнального шляху РІЗК, представлених pAKT, PRAS40 і S6RP, оцінювали в кожній точці часу та на рівні дози інаволісибу. Для аналізу були вибрані дві концентрації інаволісибу, відповідні дозам, які призводили до стазу пухлини (5 мг/кг) та регресії пухлини (50 мг/кг) при введенні 1 р/д в моделі HCC1954X1 (див. дослідження 13-3399-

	<p>О). Пухлини висікали через 1, 4 та 8 годин після введення одноразової дози інаволісибу та порівнювали з вихідними рівнями без препарату. Рівні маркерів сигнального шляху PI3K, таких як pAKT та pPRAS40, знижувалися дозо- та часозалежним чином порівняно з контрольною групою, яка отримувала основу лікарської форми. Примітно, що рівень pAKT був значно знижений протягом до 8 годин після дозування одноразовою дозою 5 або 50 мг/кг інаволісибу. Однак зниження рівнів pS6RP було менш вираженим у порівнянні з pAKT та pPRAS40, імовірно, через те, що pS6RP є дистальним вузлом у сигнальному шляху PI3K. Масштаб і тривалість пригнічення сигнального шляху PI3K, особливо для pAKT і pPRAS40, були вираженіші при дозі 50 мг/кг інаволісибу та пов'язані з концентраціями в плазмі крові $\geq 0,783$ мкМ, які підтримувалися протягом 8 годин протягом періоду дозування, тоді як мінімальне пригнічення концентрації PPRAS40 через 8 годин становило $\leq 0,0859$ мкМ при дозі 5 мг/кг інаволісибу. Таким чином, максимальна протипухлинна активність на моделі ксенотрансплантата HCC1954X1, що спостерігалася при дозі інаволісибу 50 мг/кг у дослідженні 13-3399-О, фармакодинамічно відповідала стійкому пригніченню проксимальних вузлів сигнального шляху PI3K (тобто AKT і PRAS40).</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Фармакологічний аналіз <i>in vitro</i> селективності до рецепторів та ферментів (Дослідження 15-0292 та 15-1941)</p> <p>Не було виявлено жодних суттєвих нецільових відповідей (>50 % інгібування або стимуляції зв'язування, специфічного для контролю), коли інаволісиб оцінювали в аналізах методом мічених атомів із використанням радіоактивного ліганда та ферментних аналізах при концентрації 10 мкМ проти 43 мішеней у дослідженні 15-0292 або проти 45 мішеней у дослідженні 15-1941 (зокрема тих, що пов'язані з відповідальністю за зловживання препаратом), включаючи основні класи біогенних амінних рецепторів, нейропептидних рецепторів, іонних каналів, нейротрансмітерних транспортерів та ферментів.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Аналізи <i>in vitro</i> на іонних каналах серця (дослідження 15-3355, 15-0486, 15-0487)</p> <p>Інаволісиб не демонструє значного інгібування серцевих hERG, натрієвих або кальцієвих каналів <i>in vitro</i> (дослідження 15-3355, 15-0486, 15-0487 відповідно) при клінічно значущих концентраціях. IC₅₀ для інгібування струму hERG була на >1700 разів вищою, ніж C_{max} [незв'язаний препарат] у плазмі крові людини (0,116 мкМ) при дозі 9 мг, що передбачає низький потенціал клінічно значущого подовження інтервалу QT.</p> <p>Фармакологія безпеки для серцево-судинної системи та фармакокінетична оцінка препарату GDC-0077, що</p>

вводиться через шлунковий зонд самцям і самицям собак породи бігль, оснащених телеметричними приладами (дослідження 15-3293)

Метою цього дослідження була оцінка потенційних серцево-судинних ефектів та фармакокінетичного профілю інаволісибу в самців і самиць собак породи бігль, оснащених телеметричними приладами. Інаволісиб вводили через шлунковий зонд у вигляді одноразової дози 0 (контрольна група основи лікарської форми), 0,3, 1 або 3 мг/кг при об'ємі дози 3 мл/кг 4 самцям і 4 самицям за схемою дозування «Латинський квадрат» у двох повторностях по одному разу для кожної статі. На 29-й день дослідження інаволісиб вводили в дозі 1 або 3 мг/кг для оцінки фармакокінетичного профілю за 24 години та для аналізу глюкози. Оцінка серцево-судинної функції базувалася на гемодинамічних (частота серцевих скорочень, визначена за кривою тиску в лівому шлуночку; систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск; артеріальний пульсовий тиск; інотропний стан [тобто $+dP/dt_{max}$]; та кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка [LVEDP]) та ЕКГ-параметрах (інтервал PR, тривалість QRS, інтервал QT та скоригований інтервал QT), а також на даних температури тіла. Дані ЕКГ, артеріального тиску і температури тіла збиралися протягом не менше ніж 90 хвилин до введення дози і протягом не менше ніж 25 годин після введення дози. Оцінка загального стану здоров'я тварин включала перевірку смертності, клінічних спостережень та маси тіла.

Результати

Фармакокінетика: Концентрація інаволісибу в плазмі крові через 6 годин після введення дози під час фази телеметрії показала, що, загалом експозиція підвищується зі збільшенням дози з 0,3 до 3 мг/кг. Для доз 1 і 3 мг/кг середні концентрації через 6 годин після введення дози були подібні під час фаз телеметрії та ФК. Експозиція інаволісибу, оцінена за середніми значеннями C_{max} та AUC_{0-t} , збільшувалася з підвищенням рівня дози з 1 до 3 мг/кг. Статеві відмінності в середніх значеннях C_{max} і AUC_{0-t} інаволісибу загалом становили менше ніж 2-кратний розрив. Збільшення середнього значення C_{max} було трохи менше, ніж пропорційно дозі, а збільшення середнього значення AUC_{0-t} приблизно пропорційно дозі. Середні значення C_{max} групи становили 299 та 679 нг/мл при дозі 1 та 3 мг/кг відповідно. Середні значення AUC_{0-t} групи становили 1450 і 5020 нг•год/мл при дозі 1 і 3 мг/кг відповідно.

Введення одноразової дози 0,3, 1 або 3 мг/кг інаволісибу через шлунковий зонд самцям і самицям собак не спричиняло смертності чи захворюваності, аномальних клінічних спостережень або змін маси тіла.

В умовах цього дослідження введення інаволісибу призвело до кількох серцево-судинних ефектів, що часто виникали при дозах

	<p>>0,3 мг/кг. Ці зміни включали підвищення параметрів артеріального тиску та скоротливості, зниження частоти серцевих скорочень, подовження інтервалів PR та QT (імовірно, спричинене зниженням частоти серцевих скорочень) та мінімальне подовження інтервалів QTc. Зміни переважно демонстрували дозозалежність та зворотність, часто були статистично значущими при дозі 3 мг/кг (а іноді також при дозі 0,3 або 1 мг/кг) і переважно стосувалися обох статей, хоча були вираженіші в самців. Мінімумально збільшений інтервал QTc не показав чіткої зворотності в самців, яким вводили дозу 3 мг/кг, але зворотність спостерігалася в самиць при дозі 3 мг/кг та в обох статей при дозі <1 мг/кг. Через пов'язані з інаволісибом зворотні ефекти при цьому рівні дозування мінімумальна діюча доза (LOEL) становить 0,3 мг/кг. Вплив на гемодинамічні параметри до дози 3 мг/кг був тимчасовим і не спричиняв клінічних ефектів у цих собак, тому не вважався несприятливим. Ефекти на ЕКГ були мінімумальними за величиною і частково, імовірно, були зумовлені зниженням частоти серцевих скорочень та не вважалися несприятливими. Таким чином, рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект (NOAEL) становить 3 мг/кг, що відповідає середньому значенню C_{max} на 29-й день дослідження, що дорівнює 679 нг/мл.</p> <p>Центральна нервова та дихальна системи: Неврологічні обстеження та обстеження дихальної функції були включені до дослідження токсичності при повторних введеннях протягом 1 та 3 місяців на собаках (дослідження 15-3288, 18-2455). У собак жодних пов'язаних з інаволісибом ефектів не спостерігалася до дози 1,5 мг/кг. Загальна поведінкова та нейроповедінкова оцінка (Батарея стандартних тестів поведінкового фенотипування [FOB]) була включена до 4-тижневого дослідження загальної токсичності на щурах; для інаволісибу до дози 10 мг/кг не було виявлено жодних відхилень (дослідження 15-3303).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Досліджень фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилось.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	<p>Методика визначення препарату GDC-0077 (інаволісибу) у плазмі крові щурів методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з тандемною мас-спектрометрією (МС/МС) – Звіт про валідацію № 15-3981</p> <p>Методика визначення препарату GDC-0077 у плазмі крові щурів лінії Спрег-Доулі методом ВЕРХ з МС/МС – Звіт про валідацію № 20-1406</p> <p>Методика визначення препарату GDC-0077 у плазмі крові собак методом ВЕРХ з МС/МС – Звіт про валідацію № 15-3982</p>
2) всмоктування	Фармакокінетика G02961091.1, G02967906.1 та G02967907.1 після одноразового внутрішньовенного

болюсного введення або введення через шлунковий зонд самиці мишей із вродженою відсутністю клітин-кілерів і тяжким комбінованим імунodefіцитом (ТКІД) (дослідження 14-3676)

Фармакокінетика (ФК) інаволісибу була вивчена на самицях мишей із вродженою відсутністю клітин-кілерів і ТКІД після одноразової внутрішньовенної (в/в) болюсної ін'єкції в дозі 1 мг/кг та п/о введення інаволісибу в дозі 25 мг/кг. Миші були поділені на групи по 3 миші в кожній. Тварини в групах 1, 2, 4 та 5 отримували досліджувані препарати, відмінні від інаволісибу, і ці результати не включені до поточного резюме. Миші групи 3 отримали одноразову дозу інаволісибу 1 мг/кг в/в при об'ємі дози 5 мл/кг. Миші групи 6 отримали дозу інаволісибу 25 мг/кг п/о.

Результати: Нирковий кліренс (CL) інаволісибу був помірним (середній CL = 37,3 мл/хв/кг), що відповідає приблизно 41 % печінкового кровотоку (Davies and Morris 1993). Очевидний об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) становив 1,36 л/кг і відповідав приблизно 1,9-кратному загальному об'єму води в організмі. Середня % біодоступність (F) становила приблизно 100 % після перорального введення дози 25 мг/кг. Середня максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) становила 7,95 мкМ. Середній час досягнення C_{max} (t_{max}) становив 0,833 години.

Фармакокінетика (ФК) інгібіторів mPI3Ka G02967907.1-2, G02968927.1-1 та G03045581.1-1 після в/в або перорального введення самцям щурів лінії Спрег-Доулі (дослідження 15-0785)

ФК інаволісибу визначали в самців щурів лінії Спрег-Доулі (СД) після введення одноразової в/в болюсної ін'єкції інаволісибу в дозі 5 мг/кг. 12 самців щурів СД були рівномірно поділені на 4 групи доз. Тваринам у групі 1 була введена одноразова в/в доза 5 мг/кг інаволісибу при об'ємі дози 2 мл/кг. Тварини в групах 2–4 отримували досліджувані препарати, відмінні від інаволісибу, і ці результати не включені до цього резюме.

Результати: Плазмовий CL інаволісибу був високим (середній CL = 86,2 мл/хв/кг), що відповідає приблизно 156 % печінкового кровотоку (Davies and Morris 1993). Очевидний V_{ss} становив 3,74 л/кг і відповідав приблизно 5,6-кратному загальному об'єму води в організмі. Нирковий CL інаволісибу становив 15,6 мл/хв/кг, що приблизно дорівнює 18 % від загального CL. Приблизно 5,2 % інаволісибу було вилучено з калу у вигляді незміненого препарату. Тільки один з 3 щурів мав кількісно визначувану концентрацію інаволісибу в печінці через 24 години після в/в дози.

Фармакокінетика (ФК) інгібіторів mPI3Ka G00057319.1-4, G02943588.1-1, G02967902.1-1, G02967906.1-1, G02981227.1-1

та G02967907.1-1 після в/в або перорального введення самцям шурів лінії Спрег-Доулі (дослідження 15-0063)

Фармакокінетика інаволісибу досліджена в самців шурів СД після введення 5 мг/кг інаволісибу через шлунковий зонд. 12 самців шурів СД були рівномірно поділені на 4 групи доз. Тваринам у групі 4 вводили дозу інаволісибу 5 мг/кг п/о з об'ємом дози 2 мл/кг. Тварини в групах 1-3 отримували досліджувані препарати, відмінні від інаволісибу, і ці результати не включені до цього резюме.

Результати: Середня % F становила 57,6 % після перорального введення дози 5 мг/кг. Середня C_{max} становила 0,641 мкМ. Середній t_{max} становив 0,417 години після перорального введення дози 5 мг/кг.

Фармакокінетика препарату GDC-0077.1-5 (також відомого як G02967907.1-5) після внутрішньовенного болосного введення самцям собак породи бігль (дослідження 16-0165)

Фармакокінетика інаволісибу.1-5 була досліджена в самців собак породи бігль ($n = 3$ /група) після одноразового в/в болосного введення дози 1 мг/кг.

Результати: Плазмовий CL інаволісибу був низьким (середній CL = 6,32 мл/хв/кг), що відповідає приблизно 21 % печінкового кровотоку (Davies and Morris 1993). Очевидний V_{ss} становив 2,01 л/кг і відповідав приблизно 3-кратному загальному об'єму води в організмі. Нирковий CL інаволісибу становив 1,79 мл/хв/кг, що становить приблизно 30 % від загального CL.

Фармакокінетика препарату GDC-0077.1-10 після одноразового перорального введення самцям собак породи бігль (дослідження 15-3384)

Фармакокінетика (ФК) інаволісибу.1-10 була досліджена у самців собак породи бігль після одноразової дози 1, 3 або 10 мг/кг п/о у вигляді суспензії з 0,5 % метилцелюлози та 0,2 % твіну-80 (МСТ), рН 2,5; або дози 3 мг/кг п/о у вигляді наносуспензії МСТ. 12 самців чистокровних собак породи бігль, яким раніше не вводили цей препарат, було розподілено на 4 групи доз (по 3 собаки в кожній групі). Тваринам в групах 1, 2 та 3 була введена одноразова доза 1, 3 або 10 мг/кг інаволісибу у МСТ з рН 2,5 відповідно. Тваринам групи 4 вводили інаволісиб у дозі 3 мг/кг п/о в наносуспензії МСТ.

Результати: Середня % F після пероральної дози 1, 3 та 10 мг/кг у суспензії МСТ з рН 2,5 становила 66,1 %, 91,7 % та 100 % відповідно. Середня % F при пероральній дозі 3 мг/кг в наносуспензії МСТ становила 100 %. Середні значення C_{max} становили 0,684, 2,61, 8,53 та 3,11 мкМ відповідно після пероральної дози 1, 3, 10 мг/кг у суспензії МСТ та пероральної дози 3 мг/кг у наносуспензії МСТ. Середні значення t_{max} становили 0,833, 0,833, 1,67 та 2,33 години після перорального

	<p>введення в суспензії МСТ 1, 3, 10 мг/кг та наносуспензії МСТ 3 мг/кг відповідно.</p> <p>Дослідження фармакокінетики в плазмі крові препаратів G02967906.1 та G02967907.1 після одноразового внутрішньовенного болюсного або перорального введення самцям яванських макак (дослідження 15-0630)</p> <p>Фармакокінетика інаволісибу.1-2 (вільна форма інаволісибу, партія 2) була вивчена в самців яванських макак після одноразового введення в/в болюсу 1 мг/кг і суспензії 1 мг/кг п/о. 12 самців яванських макак було розподілено на 4 групи доз (по 3 макаками в кожній групі). Досліджувані препарати в групах 1 і 3 не були пов'язані з інаволісибом і тому не представлені в цьому резюме. Тваринам групи 2 була введена одноразова в/в доза інаволісибу 1 мг/кг. Тваринам групи 4 була введена п/о доза інаволісибу 1 мг/кг.</p> <p><i>Результати:</i> Плазмовий CL інаволісибу був низьким (середній CL = 10,2 мл/хв/кг), що відповідає приблизно 23 % печінкового кровотоку (Davies and Morris 1993). Очевидний V_{ss} становив 1,96 л/кг і відповідав приблизно 3-кратному загальному об'єму води в організмі. Середня % F становила 57,5 % після п/о введення. Середня C_{max} становила 0,270 мкМ, а середній t_{max} становив 4,00 години після п/о введення. Нирковий кліренс (CL_r) інаволісибу становив 3,11 мл/хв/кг і становив приблизно 30 % від загального кліренсу організму.</p>
3) розподіл	<p>Визначення зв'язування з білками <i>in vitro</i> (дослідження 15-3820)</p> <p>Метою цього дослідження було визначення зв'язування інаволісибу з білками плазми крові мишей CD-1, щурів СД, новозеландських кролів, собак породи бігль, яванських макак та людини; а також з α_1-кислим глікопротеїном людини (AAG) та сироватковим альбуміном людини (HSA) з використанням пристрою для швидкого рівноважного діалізу (RED).</p> <p><i>Результати:</i> Зв'язування інаволісибу з білками плазми було від низького до помірного, зі зв'язуванням на рівні <50 % у всіх біологічних видів, за винятком мишей, у яких воно становило 74,8 %. Зв'язування з білками плазми не залежало від концентрації в діапазоні від 0,1 до 10 мкМ. Зв'язування з білками плазми в порядку найбільшого загального середнього зв'язування було таким: миші (25,2 % незв'язаного препарату) > кролі (53,1 % незв'язаного препарату), щурі (59,8 % незв'язаного препарату) і людина (63,3 % незв'язаного препарату) > собаки (69,2 % незв'язаного препарату) і макаки (73,4 % незв'язаного препарату). Зв'язування з HSA було низьким (74,0 % незв'язаного препарату) і зв'язування з AAG було незначним (98,2 % незв'язаного препарату); у цих білкових розчинах зв'язування не залежало від концентрації.</p>

Розподіл у тканинах після одноразового перорального введення препарату GDC-0077, міченого вуглецем-14 (^{14}C)GDC-0077) (дослідження 18-2298)

Метою цього дослідження було визначення розподілу в тканинах (PT) ^{14}C GDC-0077 та радіоактивності, отриманої від ^{14}C -GDC-0077, з використанням методів кількісної авторадіографії всього тіла (КАВТ) в самців і самок щурів лінії Лонг-Еванс (ЛЕ) та самців щурів СД після одноразового п/о введення дози 3 мг/кг (200 мкКі/кг) ^{14}C GDC-0077.

Для вивчення розподілу в тканинах використовувалися 10 самців щурів ЛЕ (група 1), 10 самок щурів ЛЕ (група 2) та 6 самців щурів СД (група 3). Тварин у всіх групах анестезували інгаляцією ізофлурану у відповідні часові точки після введення дози, зразок крові брали за допомогою серцевої пункції, і тварин умертвляли та заморожували у ванні із сухим льодом/гексаном. Остання часова точка оцінки тварин ЛЕ та СД в дослідженні була 1344 та 240 годин після введення дози відповідно.

Результати: У самців щурів ЛЕ в групі 1 значення C_{max} 532 нг екв/г та 389 нг екв/г спостерігалися в плазмі та крові відповідно через 2 години після введення дози. Загальна радіоактивність у плазмі крові неухильно знижувалася після t_{max} і була нижчою за кількісно визначені межі (КВМ) через 240 годин після введення дози. Концентрації в крові були трохи нижчими від концентрацій у плазмі для всіх часових точок після введення дози та досягли рівнів КВМ через 240 годин після введення дози. Більшість тканин досягали значення t_{max} через 2 години після введення дози та КВМ через 240 годин після введення дози. Більшість тканин мали співвідношення AUC_{0-t} тканина/плазма менше ніж 1,00. Для самок щурів ЛЕ в групі 2 значення C_{max} 463 нг екв/г та 363 нг екв/г спостерігалися відповідно в плазмі та цільній крові через 0,5 год після введення дози. Загальна радіоактивність у плазмі крові неухильно знижувалася після t_{max} і дорівнювала КВМ через 240 годин після введення дози. Концентрації в крові були трохи нижчими від концентрацій у плазмі для всіх часових точок після введення дози та досягли рівнів КВМ через 240 годин після введення дози. Більшість тканин досягали значення t_{max} через 0,5 години після введення дози та КВМ через 240 годин після введення дози. Більшість тканин мали співвідношення AUC_{0-t} тканина/плазма менше ніж 1,00. У самців щурів СД в групі 3 значення C_{max} 389 нг екв/г та 300 нг екв/г спостерігалися в плазмі та цільній крові відповідно через 1 год після введення дози. Загальна радіоактивність у плазмі крові неухильно знижувалася після t_{max} і дорівнювала КВМ через 240 годин після введення дози. Концентрації в крові були трохи нижчими від концентрацій у плазмі для всіх часових точок після введення дози та досягли рівнів КВМ через 240 годин після введення дози. Більшість тканин досягали значення t_{max} через 1 годину

	<p>після введення дози та КВМ через 240 годин після введення дози.</p> <p>Фаза всмоктування була швидкою, ґрунтуючись на більшості пікових концентрацій радіоактивності в тканинах, що спостерігалися через 0,5 або 2 години після введення дози в щурів ЛЕ та через 1 годину після введення дози в щурів СД після одноразової дози [¹⁴С]інаволісибу п/о. Радіоактивність, отримана з [¹⁴С]інаволісибу, швидко розподілялася по тканинах, а виведення з організму було повільним, при цьому КВМ більшості тканин була досягнута до 240 год як у щурів ЛЕ, так і у щурів СД. Ендокринні, метаболічні/видільні та очні тканини, а також тканини шлунково-кишкового тракту містили найвищий розподіл радіоактивності, отриманої з [¹⁴С]інаволісибу. Невелика радіоактивність була виявлена в центральній нервовій системі щурів ЛЕ та не була виявлена у щурів СД. Відзначено значний розподіл радіоактивності у певних тканинах, що містять меланін, таких як пігментована шкіра та судинна оболонка ока, у щурів ЛЕ порівняно з щурами СД, що вказує на те, що радіоактивність, отримана з [¹⁴С]інаволісибу, переважно пов'язана з меланіном.</p>
<p>4) метаболізм</p>	<p>Ідентифікація метаболітів in vivo в щурів (дослідження 18-0814)</p> <p>Цілями цього дослідження були отримання кількісних профілів метаболітів та характеристика основних метаболітів [¹⁴С]GDC-0077 у плазмі, сечі, калі та жовчі щурів після одноразового перорального введення дози 3 мг/кг (приблизно 200 мкКі/кг).</p> <p>Дослідження проводилося в 4 групах. Зразки сечі та калу були отримані від групи 1 (3 самці/3 самиці) для оцінки шляхів виведення та балансу мас. Зразки жовчі були взяті від щурів з канюльованою жовчною протокою (КЖП) в групі 2 (3 самці/3 самиці). Зразки крові були взяті в групі 3 (3 самці/3 самиці) для визначення ФК загальної радіоактивності, а кінцеві зразки плазми були взяті в групі 4 (6 самців/6 самиць) для профілювання та ідентифікації циркулюючих метаболітів.</p> <p>Загалом, профілі метаболітів плазми, сечі, калу та жовчі в самців і самиць щурів були подібні. GDC-0077 був найпоширенішою зумовленою препаратом сполукою в плазмі та становив в середньому 80,6 % радіоактивності, вилученої з плазми (0–24 години). Циркулюючими метаболітами були M5 (продукт розщеплення імідазольного кільця) і M27 (-29 Да), які становили відповідно в середньому 7,3 % і 3,6 % радіоактивності, вилученої з плазми.</p> <p>У сечі GDC-0077 був найпоширенішою зумовленою препаратом сполукою та становив у середньому 21,9 % від введеної дози. Другорядними метаболітами були M5, M6 (продукт розщеплення імідазольного кільця), M8 (продукт гідролізу амід) і M26 (продукт окиснення), які становили в</p>

середньому 2,5 %, 1,2 %, 0,2 % і 0,5 % дози відповідно. M18 (+304 Да) та M19 (+304 Да) були виявлені тільки за допомогою мас-спектрометрії.

У калі GDC-0077 був найпоширенішою зумовленою препаратом сполукою та становив у середньому 31,9 % дози. M20 (продукт N-деалкілування та окиснення) і M5 разом становили в середньому 7,2 % дози. M18 та M19 разом становили в середньому 6,5 % дози. Другорядними метаболітами були M6 (в середньому 1,6 % дози), M7 (продукт діокиснення; в середньому 2,8 % дози), M8 (в середньому 0,7 % дози), M21 (продукт окиснення; в середньому 0,7 % дози), M23 (продукт N-деалкілування та окиснення; у середньому 1,4 % дози) та M25 (продукт окиснення; в середньому 1,7 % від дози). M5, M6 та M18/M19 також утворювалися при інкубації *ex vivo* [¹⁴C]GDC-0077 з фекальними гомогенатами щурів.

У жовчі GDC-0077 був найпоширенішою зумовленою препаратом сполукою та становив у середньому 3,7 % дози. Основними метаболітами в жовчі були M5 та M22 (продукт окиснення та глюкуронування), які становили в середньому 1,6 % та 2,8 % дози відповідно. Другорядними метаболітами були M6, M8 і M24 (продукт окиснення), кожен з яких становив в середньому 0,4 % дози.

Всмоктування препарату GDC-0077 оцінювалося на рівні 48 % на основі дози, що виділяється із сечею (36,1 %) та жовчю (11,9 %) у щурів з КЖП. Як метаболізм, так і виведення із сечею були основними шляхами кліренсу GDC-0077 на основі середньої % дози метаболітів у сечі та калі, яка становила 27,0 % дози, і на основі середньої % дози препарату GDC-0077, що виводиться із сечею, яка становила 21,9 % дози. Метаболізм препарату GDC-0077 у щурів відбувався здебільшого шляхом окиснення, глюкуронування та розщеплення імідазольного кільця (імовірно, переважає печінковий метаболізм).

Ідентифікація метаболітів препарату GDC-0077.1-5 у мікросомах печінки (МП) щурів, собак та людини (дослідження 16-0871)

Для цього дослідження використовували мікросоми печінки (МП) від об'єднаних донорів-людей різної статі (10 донорів), самців щурів СД та самців собак породи бігль.

Результати: В інкубаціях мікросом печінки щурів, собак та людини через 1 годину препарат GDC-0077 був стабільним; понад 98,9 % МП вилучено від усіх випробуваних МП. Було виявлено три другорядні метаболіти: M1, M2 та M3 (<1 % від загального УФ-сигналу). На основі структурно інформативних фрагментів іонів у людини, щурів і собак були попередньо ідентифіковані такі три другорядні метаболіти: окисний метаболіт (M1, +16 а.о.м.), окисний метаболіт з відкритим кільцем (M2, +32 а.о.м.) та деалкільований і окисний метаболіт (M3, -55 а.о.м.). Не було виявлено жодних унікальних для

людини метаболітів на основі порівняння метаболітів з інкубацій мікросом печінки шурів собак та людини.

Реакційне фенотипування препарату GDC-0077 з використанням мікросом печінки людини та рекомбінантного цитохрому P450 (дослідження 16-1673)

У цьому дослідженні *in vitro* фенотипування реакції цитохрому P450 (CYP) мікросоми печінки людини (МПЛ) у присутності селективних хімічних інгібіторів та рекомбінантні ізоформи CYP людини (rCYP) використовувалися для ідентифікації основних ізоформ CYP людини, відповідальних за метаболізм препарату GDC-0077.

Результати: Внесок окремих ферментів CYP у метаболізм інаволісибу визначали шляхом оцінки впливу селективних хімічних інгібіторів як на зникнення батьківського інаволісибу, так і на утворення M2. За відсутності хімічних інгібіторів спостерігався мінімальний НАДФН-залежний оборот інаволісибу після інкубації з МПЛ, при цьому менше ніж 1 % інаволісибу метаболізувалося (приблизно 100 % залишалось) через 60 хвилин. У результаті мінімальний метаболізм інаволісибу також спостерігався в присутності селективних інгібіторів ізоформ CYP через 60 хвилин. Хімічні інгібітори знижували кількість M2, утвореного в МПЛ, в порівнянні з контрольної групою основи лікарської форми. АВТ, неселективний (або широкий) інгібітор CYP, знижував утворення M2 до 7,3 % від контрольної групи основи лікарської форми, що дозволяє припустити, що ізоформи CYP роблять основний внесок в утворення M2. Утворення M2 також було знижено інгібіторами CYP3A4/5 кетоконазолом (25 % контрольної групою основи лікарської форми) або ТАО (29 % контрольної групою основи лікарської форми), що вказує на те, що CYP3A4/5 були основними (але не єдиними) учасниками утворення M2. Інгібування CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 і CYP2D6 селективними хімічними інгібіторами мало мінімальний вплив на утворення M2 (86 %-100 % контрольної групою основи лікарської форми) в МПЛ, що припускає, що ці ізоформи мають незначний внесок в утворення M2. Як і в МПЛ, мінімальне НАДФН-залежне зникнення інаволісибу було виявлено в rCYP. З випробуваних ізоформ лише інкубації, що містили rCYP3A4 та rCYP3A5, продемонстрували помітне утворення метаболіту M2. Утворення M2 за допомогою rCYP1A2, rCYP2A6, rCYP2B6, rCYP2C8, rCYP2C9, rCYP2C18, rCYP2C19, rCYP2D6 і rCYP1 становило менше ніж 16 % від утворення з допомогою CYP3A4. Це свідчить про мінімальний внесок цих ізоформ в утворення M2, що узгоджується з результатами, отриманими з використанням хімічних інгібіторів.

Наостанок варто зазначити, що інаволісиб був стабільним (<1 % зникнення) в МПЛ і всіх ізоформах rCYP, випробуваних

	<p>протягом 60-хвилинної інкубації в присутності НАДФН. Селективні хімічні інгібітори показали, що СУР3А4/5 відповідають за більшу частину утворення метаболіту М2, а інші ізоформи СУР або не-СУР ферменти можуть робити незначний внесок в утворення М2 <i>in vitro</i>. Рекombінантні СУР3А4 та СУР3А5 були єдиними ізоформами, випробуваними в цьому дослідженні, які продукували помітні кількості М2.</p>
<p>5) виведення</p>	<p>Визначення балансу маси та фармакокінетики після одноразового перорального введення [¹⁴C]GDC-0077 (дослідження 17-2251)</p> <p>Цілі цього дослідження: (1) Охарактеризувати швидкість і ступінь виведення загальної радіоактивності із сечею, калом та жовчю після введення одноразової дози [¹⁴C]інаволісибу через шлунковий зонд самцям і самицям щурів СД; (2) Охарактеризувати ФК загальної радіоактивності в крові та плазмі та визначити співвідношення кров/плазма після введення одноразової дози [¹⁴C]інаволісибу п/о самцям і самицям щурів СД; та (3) Надати спонсору зразки сечі, фекального гомогенату, жовчі та плазми, що залишилися, для профілювання та характеристики метаболітів в окремому дослідженні. Дослідження проводилося на 4 групах самців і самиць щурів СД. Групи 1 і 2 були інтактними та щурами з КЖП, відповідно, для оцінки балансу маси (БМ) та виведення з жовчю. Група 3 була щурами з канюльованою яремною веною (КЯВ) для оцінки ФК загальної радіоактивності в крові та плазмі та розподілу кров/плазма. Група 4 була щурами з КЯВ для надання зразків плазми для окремого дослідження ідентифікації метаболітів, яке мало проводитися спонсором за окремим протоколом. Усі щури отримали одноразову пероральну дозу [¹⁴C]інаволісибу. Цільова доза становила 3 мг/кг. Оцінювалася швидкість та ступінь виведення загальної радіоактивності із сечею, калом та жовчю, а також ФК загальної радіоактивності в плазмі та цільній крові.</p> <p><i>Результати:</i> Основним шляхом виведення радіоактивності в щурів було виведення з калом, де було вилучено 57–64 % введеної дози, в той час як виведення з сечею становило 23–35 % дози. Виведення із жовчю становило приблизно від 9 % до 15 % дози.</p> <p>У середньому в інтактних щурах групи 1 приблизно 92 % введеної дози було вилучено через 168 годин після введення дози [¹⁴C]інаволісибу п/о. Основним шляхом виведення радіоактивності було виведення з калом (56,9 %–62,8 %), за якими слідувало виведення в сечі (23,3 %–34,8 %). У середньому у щурів групи 2 приблизно 91 % введеної дози було вилучено через 96 годин після введення дози [¹⁴C]інаволісибу п/о. Основним шляхом виведення [¹⁴C]інаволісибу було виведення з калом (43,6 % у самців і 37,7 % у самиць), тоді як виведення з жовчю було незначним (8,94–14,7 %). Частка дози, вилученої із сечі, варіювалася від 29,0 % до 54,4 %. Доза,</p>

	<p>вилучена з калу, варіювалася від 26,3 % до 48,0 %, що, імовірно, відповідає невсмоктаній дозі. Сума радіоактивності, вилученої із сечі та жовчі, показала, що принаймні 45,3–50,7 % [¹⁴C]інаволісибу було всмоктаними після одноразової дози [¹⁴C]інаволісибу п/о в щурів.</p>
<p>б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>Оцінка <i>in vitro</i> препарату GDC-0077.1–5 як інгібітора ферментів цитохрому P450 (CYP) у мітросомах печінки людини (дослідження 15-2967)</p> <p>Це дослідження було проведено для оцінки здатності інаволісибу.1–5 інгібувати <i>in vitro</i> основні ферменти CYP в МПЛ (а саме CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A [з використанням двох різних субстратів]) з метою встановлення потенціалу інаволісибу.1–5 інгібувати метаболізм одночасно застосовуваних препаратів. Для оцінки інаволісибу.1–5 як прямого та часо- і НАДФН-залежного інгібітора активності CYP, МПЛ з пулу з 200 особин інкубували з маркерними субстратами в присутності або за відсутності інаволісибу.1–5 і преінкубували з МПЛ протягом 30 хв без та з НАДФН-генеруючою системою відповідно перед інкубацією з маркерним субстратом. Відомі прямі та часо- і НАДФН-залежні інгібітори ферментів CYP були включені як позитивні контролю у всі експерименти.</p> <p><i>Результати:</i> У випробуваних експериментальних умовах інаволісиб.1–5 не був прямим інгібітором жодного з досліджених ферментів CYP. Крім того, в цих експериментальних умовах інаволісиб.1–5 не був часо- і НАДФН-залежним інгібітором активності ферментів CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6. Після 30-хвилинної преінкубації з об'єднаними МПЛ у присутності НАДФН тільки CYP3A (виміряний за 1'-гідроксилюванням мідазоламу та 6β-гідроксилюванням тестостерону) показав потенціал для часо- і НАДФН-залежного інгібування. 1'-гідроксилювання мідазоламу та 6β-гідроксилювання тестостерону продемонстрували >2,8- і >3,6-кратне зміщення значень IC₅₀, а також збільшення інгібування на 69 і 64 % при 50 мкМ інаволісибу.1–5 відповідно в порівнянні з 30-хвилинною преінкубацією за відсутності НАДФН. Подальша оцінка здатності інаволісибу.1–5 інактивувати CYP3A (за 1'-гідроксилюванням мідазоламу та 6β-гідроксилюванням тестостерону) дозволила отримати екстрапольовану максимальну швидкість інактивації ферменту при насичуючих концентраціях інгібітора (k_{inact}) та концентрації інактиватора, що підтримує половину максимальної швидкості інактивації ферменту (K_i) від $0,077 \pm 0,006 \text{ хв}^{-1}$ та $88 \pm 10 \text{ мкМ}$ відповідно для 1'-гідроксилювання мідазоламу, оскільки найвища концентрація інаволісибу.1–5 становила 50 мкМ. Значення k_{inact} та K_i для 6β-гідроксилювання тестостерону не могли бути</p>

розраховані, оскільки інактивація виявилася лінійною в діапазоні випробуваних концентрацій інаволісibu.1-5.

Оцінка *in vitro* препарату GDC-0077.1-5 як інгібітора ферментів цитохрому P450 (CYP) у мікросомах печінки людини та гепатоцитах людини (дослідження 16-0806)

Здатність інаволісibu.1-5 інгібувати ферменти цитохрому P450 (CYP) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 або CYP3A була оцінена на МПЛ в компанії «Ксенотек» (Xenotech), Канзас-сіті, штат Канзас, та в аналізі з гепатоцитами людини, суспендованими в плазмі (pHER).

Результати. У МПЛ: інаволісib не був прямим інгібітором жодної з досліджених ізоформ CYP, з $IC_{50} > 50$ мкМ. Інаволісib також не був часо- та НАДФН-залежним інгібітором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 або CYP2D6. Значення IC_{50} залишалися незмінними (> 50 мкМ) після 30-хвилинної преінкубації в присутності або за відсутності НАДФН в МПЛ. Інаволісib продемонстрував потенціал для часо- та НАДФН-залежного інгібування CYP3A. У присутності НАДФН значення IC_{50} як для 1'-гідроксилування мідазоламу (18 мкМ), так і для 6 β -гідроксилування тестостерону (14 мкМ) змістилися на $> 2,8$ і $> 3,6$ рази відповідно в порівнянні з інкубаціями за відсутності НАДФН (> 50 мкМ) протягом 30 мх. Значення k_{inact} та K_I (з використанням мідазоламу) становили 88 мкМ та $0,077$ хв $^{-1}$ відповідно. Кінетичні параметри інгібування не могли бути розраховані з використанням тестостерону як зонда CYP3A.

В аналізі pHER: Значення K_I та k_{inact} (з використанням мідазоламу) становили 49,9 мкМ та $0,007$ хв $^{-1}$ відповідно.

Таким чином, як аналіз МПЛ, так і аналіз pHER вказують на те, що інаволісib був часо- і НАДФН-залежним інгібітором CYP3A з $K_I = 49$ (pHER) та 88 мкМ (МПЛ) та $k_{inact} = 0,077$ (МПЛ) та $0,007$ хв $^{-1}$ (pHER).

Оцінка потенціалу індукування цитохрому P450 препаратом GDC-0077 з використанням кріоконсервованих гепатоцитів людини (дослідження 16-0131)

Потенціал індукування *in vitro* інаволісibu досліджувався після 48-годинного впливу на кріоконсервовані гепатоцити людини, висіяні у 96-лунковому форматі, з використанням мРНК та вимірювань активності для CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4.

Інаволісib був індуктором:

- мРНК CYP3A4 (до 40 разів; 73,7 % позитивного контролю рифампіну) з максимальною концентрацією (E_{max}) = 33,5-52,1 мкМ та 50 % максимальною ефективною концентрацією (EC_{50}) = 3,75-12,5 мкМ;

- активність CYP3A4 (до 4 разів; 14,5 % позитивного контролю рифампіну). Значення E_{max} та EC_{50} визначити не вдалося. Розбіжність між збільшенням мРНК та активності, імовірно, пов'язана з часозалежним інгібуванням CYP3A4;

- мРНК CYP2B6 (до 4 разів; 96 % позитивного контролю фенобарбіталу) з $E_{\max} = 3,13-3,79$ мкМ та $EC_{50} = 0,134-0,940$ мкМ. Не було пов'язаного збільшення активності CYP2B6;

- мРНК CYP1A2 (до 2,5 раза; 19 % позитивного контролю 3-метилколантрону), але без пов'язаного збільшення активності. EC_{50} та E_{\max} не вдалося визначити як для мРНК, так і для активності.

Дослідження взаємодії *in vitro* препарату GDC-0077 з транспортерами людини (дослідження 18-2263)

Метою цього дослідження було отримання даних про взаємодію інаволісибу з транспортерами ABC (виведення) людини: BCRP та MDR1; та транспортерами SLC (захоплення) людини: MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2.

Результати: Оцінка розчинності: Інаволісиб був розчинний до 300 мкМ у всіх випробуваних буферах для аналізу.

Дослідження інгібування транспортерів захоплення: Інаволісиб інгібував накопичення метформіну, опосередковане MATE1, у застосованих концентраціях дозозалежним чином з максимальним інгібуванням 61 % при 300 мкМ. Розрахункова IC_{50} становила 215 мкМ.

Інаволісиб не вплинув на накопичення метформіну, опосередковане MATE2-K, у застосованих концентраціях. IC_{50} становила понад 300 мкМ.

Інаволісиб інгібував:

- накопичення тенофовіру, опосередковане OAT1, у застосованих концентраціях з максимальним інгібуванням 39 %. IC_{50} становила понад 300 мкМ;

- накопичення метотрексату, опосередковане OAT3, у застосованих концентраціях дозозалежним чином з максимальним інгібуванням 50 % при 300 мкМ. Розрахункова IC_{50} становила 287 мкМ;

- накопичення E217 β G, опосередковане OATP1B1, у застосованих концентраціях дозозалежним чином з максимальним інгібуванням 80 % при 300 мкМ. Розрахункова IC_{50} становила 100 мкМ;

- накопичення E217 β G, опосередковане OATP1B3, у застосованих концентраціях дозозалежним чином з максимальним інгібуванням 64 % при 300 мкМ. Розрахункова IC_{50} становила 191,5 мкМ;

- Накопичення метформіну, опосередковане OCT1, у застосованих концентраціях дозозалежним чином з максимальним інгібуванням 91 % при 300 мкМ. Розрахункова IC_{50} становила 33,1 мкМ.

Інаволісиб не вплинув на накопичення субстрату зонда, опосередкованого OCT2, при застосованих концентраціях. IC_{50} становила понад 300 мкМ.

Двонаправлені аналізи проникності: Інгібуюча дія інаволісибу на BCRP-опосередкований транспорт празозину визначалася при 7 концентраціях інаволісибу (0,412–300 мкМ). Інаволісиб інгібував транспорт празозину через моношари MDCKII-BCRP залежним від концентрації чином. Розрахункова IC₅₀ становила 40,82 мкМ. Значення проникності та функціонального контролю відповідало критеріям прийнятності, що вказує на те, що клітини MDCKII та MDCKII-BCRP функціонували належним чином.

Інгібуючий ефект інаволісибу на транспорт дигоксину, опосередкований MDR1, визначався при 7 концентраціях інаволісибу (0,412–300 мкМ). Інаволісиб інгібував транспорт дигоксину через моношари MDCKII-MDR1 залежним від концентрації чином менш ніж на 50 % при 300 мкМ. IC₅₀ становила понад 300 мкМ. Значення проникності та функціонального контролю відповідало критеріям прийнятності, що вказує на те, що клітини MDCKII та MDCKII-MDR1 функціонували належним чином.

Висновок: Інаволісиб є *in vitro* інгібітором транспорту захоплення, опосередкованого MATE1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 та OCT1. Інаволісиб не інгібував транспорт захоплення, опосередкований MATE2-K і OCT2, за випробовуваних умов. Інаволісиб є інгібітором *in vitro* опосередкованого BCRP транспорту зондового субстрату відтоку. Інаволісиб не є інгібітором *in vitro* опосередкованого MDR1 транспорту зондового субстрату відтоку.

Оцінка *in vitro* препарату GDC-0077 як субстрат транспортерів людини (дослідження 19-1182)

Метою цього дослідження була оцінка інаволісибу як субстрату транспортерів людини ABC (відтоку): BCRP, MDR1; та транспортерів розчинених речовин людини (поглинання): MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2.

Результати: Аналізи субстрату транспортера поглинання: накопичення інаволісибу було подібних в експресуючих транспортери та контрольних клітинах (специфічне для транспортера накопичення було <2), що вказує на відсутність активного накопичення інаволісибу за всіх випробовуваних умов.

Двонаправлені аналізи проникності: інаволісиб показав вищу проникність у напрямку В-А, ніж у напрямку А-В, що вказує на активний транспорт цієї сполуки в клітинах MDCKII-BCRP. Найвище спостережуване відношення відтоку (чисте ER=ER_{Тр}-ER_{Сп}) становило 14,1 при 100 мкМ. У подальшому аналізі було досліджено вплив інгібітора, специфічного для BCRP (1 мкМ Ko143), на двонаправлену проникність інаволісибу при вибраній концентрації та часі інкубації (100 мкМ та 120 хв), де спостерігалася найвище ER. Чисте ER знизилося з 13,1 до 0,5 у

	<p>присутності Ko143, що підтверджує внесок BCRP у транспорт інаволісибу через моношари MDCKII-BCRP.</p> <p>Під час вимірювання двонаправленої проникності інаволісибу показав вищу проникність у напрямку В-А, ніж у напрямку А-В, що вказує на активний транспорт цієї сполуки у клітинах MDCKII-MDR1. Найвище спостережуване чисте відношення відтоку (чисте $ER = ER_{Trp} - ER_{Ctrl}$) становило 8,7 при 100 мкМ. У подальшому аналізі досліджувався вплив специфічного для MDR1 інгібітора (10 мкМ Valspodar) на двонаправлену проникність інаволісибу при вибраній концентрації та часі інкубації (100 мкМ та 120 хв), де спостерігалось найвище ER. Чисте ER знизилось з 8,9 до 0,3 у присутності Valspodar, що підтверджує внесок MDR1 у транспорт інаволісибу через моношари MDCKII-MDR1. Значення проникності та функціонального контролю відповідало критеріям прийнятності, що вказує на те, що клітини MDCKII та MDCKII-BCRP/MDCKII-MDR1 функціонували належним чином.</p> <p><i>Висновок:</i> Інаволісиб не є <i>in vitro</i> субстратом транспортерів MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 та OCT2 людини у випробуваних умовах. Інаволісиб є <i>in vitro</i> субстратом транспортерів BCRP та MDR1 людини у випробуваних умовах.</p>
<p>7) інші фармакокінетичні дослідження</p>	<p>Інші фармакокінетичні дослідження не проводились.</p>
<p>4. Токсикологія:</p>	
<p>1) Токсичність у разі одноразового введення</p>	<p>24-годинне дослідження експозиції, переносимості та впливу на рівень глюкози одноразової пероральної дози інгібіторів mPI3K G02967907, G02967906 та G02961398 у самців щурів лінії Спрег-Доулі (дослідження 15-0896)</p> <p>Переносимість, токсикокінетику (ТК) та профіль глюкози інаволісибу оцінювали на самцях щурів СД, яким вводили дози 0 (основа лікарської форми), 5, 15 або 30 мг/кг одноразово через шлунковий зонд з наступним 24-годинним періодом спостереження. Оцінка переносимості ґрунтувалася на клінічних спостереженнях, масі тіла та вимірюванні динаміки глюкози.</p> <p><i>Результати:</i></p> <p><u>Токсикокінетика:</u> Експозиція інаволісибу (максимальна концентрація в плазмі крові $[C_{max}]$ і AUC) збільшувалася пропорційно дозі в діапазоні від 5 до 30 мг/кг у самців щурів. Середні значення C_{max} групи становили 0,384, 0,795 та 1,47 мкМ при дозах 5, 15 та 30 мг/кг відповідно. Середні значення площі під кривою «концентрація — час» з моменту введення до 24 год ($AUC_{0-24 год}$) становили 1,99, 4,51 і 12,4 мкМ•год при 5, 15 і 30 мг/кг відповідно.</p> <p>Одноразова пероральна доза інаволісибу до 30 мг/кг добре переносилася щурами. Результати, пов'язані з дозуванням, включали дозозалежну втрагу маси тіла та тимчасове</p>

збільшення рівня глюкози. Експозиція при дозі 30 мг/кг відповідала C_{max} 1,5 мкМ і $AUC_{0-24год}$ 12,4 мкМ•год п відповідно.

Пілотне дослідження переносимості та токсикокінетики одноразової дози, що вводиться через шлунковий зонд, у собак породи бігль з 7-денним періодом спостереження (дослідження 15-1140)

Переносимість та ТК-профіль інаволісибу було оцінено в собак породи бігль після одноразової дози 0, 0,1, 0,3 або 1 мг/кг, що вводиться через шлунковий зонд, з наступним 7-денним періодом спостереження. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних спостереженнях, масі тіла, споживанні їжі, фізикальних обстеженнях (включаючи вимірювання температури тіла та пульсоксиметрії) та лабораторній діагностиці.

Результати:

Токсикокінетика: Експозиція інаволісибу збільшувалася приблизно пропорційно дозі від 0,1 до 1 мг/кг. Статевих відмінностей в експозиції не спостерігалось. Середні значення C_{max} групи становили 31,0, 108 та 395 нг/мл при дозах 0,1, 0,3 та 1 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24год}$ групи становили 226, 683 та 2760 нг•год/мл при дозах 0,1, 0,3 та 1 мг/кг відповідно.

Зміни, пов'язані з інаволісибом, були обмежені мінімальним зниженням рівня азоту сечовини та мінімальним тимчасовим підвищенням рівня глюкози при дозі 1 мг/кг. Жодних ефектів, пов'язаних із досліджуваним препаратом, не спостерігалось в жодному іншому параметрі оцінки токсичності. Одноразове пероральне введення інаволісибу добре переносилося собаками породи бігль при дозі до 1 мг/кг.

Пілотне дослідження переносимості та токсикокінетики одноразової дози препарату GDC-0077, що вводяться собакам через шлунковий зонд (дослідження 15-2688)

Метою цього дослідження була оцінка переносимості та визначення ТК інаволісибу при введенні у вигляді одноразової дози через шлунковий зонд собакам породи бігль. Одноразова доза 1, 3 або 10 мг/кг інаволісибу в розчиннику вводилася через шлунковий зонд самицям собак породи бігль з наступним дводенним періодом спостереження. Оцінка переносимості ґрунтувалася на смертності, клінічних спостереженнях, масі тіла та лабораторній діагностиці.

Результати:

Токсикокінетика: Експозиція (AUC і C_{max}) інаволісибу збільшувалася більш ніж пропорційно дозі зі збільшенням рівня дози від 1 до 10 мг/кг. Середні значення C_{max} групи становили 74,7, 413 та 1950 нг/мл при дозах 1, 3 та 10 мг/кг відповідно. Середні значення AUC_{0-24hr} групи становили 668, 3450 та 16200 нг•год/мл при дозах 1, 3 та 10 мг/кг відповідно.

	<p>Усі тварини вижили до закінчення дослідження. Інаволісиб не вплинув на клінічні спостереження. При дозах ≥ 3 мг/кг інаволісиб був пов'язаний із дозозалежною втратою маси тіла (5,9 % при 10 мг/кг) на 3-й день дослідження.</p> <p>Інаволісиб спричиняв дозозалежне помітне підвищення рівня глюкози після введення дози ≥ 3 мг/кг. Підвищений рівень глюкози після введення дози повернувся до вихідного рівня через 24 години у тварин, яким вводили дозу 3 мг/кг, але не тварин, яким вводили 10 мг/кг.</p> <p>На 3-й день дослідження у тварин, яким вводили дозу ≥ 3 мг/кг, ефекти, пов'язані з інаволісибом, включали: помірне підвищення концентрації фібриногену та легке або помірне підвищення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів та моноцитів. Мінімально або помірне зниження концентрації глюкози, азоту сечовини та креатиніну та помірне підвищення концентрації холестерину вважалися потенційно пов'язаними з інаволісибом.</p>
<p>2) Токсичність у разі повторних введень</p>	<p>7-денне дослідження токсичності, токсикокінетики та впливу глюкози при повторному введенні інгібітора mP13K G02967907 у самців і самиць щурів лінії Спрег-Доулі (дослідження 15-1221)</p> <p>У цьому пошуковому дослідженні токсичність, ТК і глюкозний профіль інаволісибу оцінювалися в самців і самиць щурів СД.</p> <p>Тваринам вводили один раз на добу через шлунковий зонд дози 0 (основа лікарської форми), 1,5, 5 або 15 мг/кг інаволісибу протягом 7 днів з наступною запланованою аутопсією на 8-й день. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних спостереженнях, масі тіла, лабораторній діагностиці, масі органів та макроскопічній та мікроскопічній патанатомії.</p> <p><i>Результати</i></p> <p><u>Токсикокінетика:</u> Експозиція інаволісибу зростала зі збільшенням рівня дози з 1,5 до 15 мг/кг. Збільшення експозиції ($AUC_{0-24\text{год}}$ і C_{max}) було загалом пропорційно дозі як у самців, так і самиць. Експозиція на самиць була приблизно у 2 рази вищою, ніж на самців. На 7-й день середні значення C_{max} групи становили 0,188, 0,514 і 2,05 мкМ для самиць; і 0,0775, 0,253 і 1,34 мкМ для самців при дозах 1,5, 5 і 15 мг/кг, відповідно. Середні значення $AUC_{0-24\text{год}}$ групи становили 0,937, 4,60 і 14,8 мкМ•год для самиць і 0,336, 1,55 і 8,34 мкМ•год для самців при 1,5, 5 і 15 мг/кг відповідно.</p> <p><u>Примітні результати:</u> $\geq 1,5$ мг/кг: дозозалежне зниження набору або втрати маси тіла; тимчасове підвищення рівня глюкози;</p> <p>≥ 5 мг/кг: зниження маси еритроцитів; помірне підвищення рівня АЛТ, холестерину; зниження кровотворення.</p> <p>Максимальна переносима доза (МПД) становила 15 мг/кг.</p>

4-тижневе дослідження токсичності препарату GDC-0077 при пероральному введенні щурам лінії Спрег-Доулі з 4-тижневим періодом відновлення (дослідження 15-3303)

Метою цього дослідження була оцінка токсичності та ТК-профілю інаволісибу, що вводиться один раз на день через шлунковий зонд протягом 28 днів щурам СД, та оцінити потенційну зворотність або збереження будь-яких відхилень після 4-тижневого періоду відновлення. Інаволісиб вводили в дозі 0, 1, 3 або 10 мг/кг. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних ознаках, масі тіла, споживанні їжі, неврологічному обстеженні (Батарея стандартних тестів поведінкового фенотипування [FOB]), офтальмологічному обстеженні, лабораторній діагностиці, результатах загальної аутопсії, масі органів та гістопатологічному дослідженні.

Результати

Токсикокінетика: Експозиція інаволісибу збільшувалася з 1 мг/кг до 10 мг/кг зі збільшенням дози. Експозиція була переважно більш ніж у 2 рази вищою в самиць у порівнянні із самцями. Експозиція була загалом подібною у дні дослідження 1 і 28. На 28-й день середні значення C_{\max} групи становили 41,3, 163 та 793 нг/мл для самців та 94,9, 295 та 1500 нг/мл для самиць при дозах 1, 3 та 10 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24\text{год}}$ групи становили 152, 815 та 3850 нг·год/мл для самців та 338, 1220 та 6320 нг·год/мл для самиць при дозах 1, 3 та 10 мг/кг відповідно.

Результати, пов'язані з інаволісибом: Не було випадків смертності, пов'язаних із застосуванням інаволісибу. Інаволісиб переносився в дозі до 10 мг/кг/добу. При дозі ≥ 1 мг/кг спостерігалось дозозалежне зниження приросту маси тіла; незначне зменшення кількості моноцитів (у жінок), тимчасове підвищення рівня глюкози з мінімальним або незначним підвищенням рівня холестерину; зменшення маси гіпофіза, слинних залоз, селезінки та печінки; мікроскопічна атрофія молочної залози (мінімальна або помірна), гіпофіза (pars distalis, мінімальне) та піднижньощелепної слинної залози (мінімальне). При дозі ≥ 3 мг/кг спостерігалось незначне зменшення кількості ретикулоцитів; мінімально легке підвищення рівня креатиніну, загального білірубіну, глобулінів, зниження рівня фосфору та лужної фосфатази; зменшення маси органів у тимусі, передміхуровій залозі, матці, щитоподібній залозі та нирках; мінімально легке зниження гемопоезу та мінімальне збільшення кількості макрофагів, навантажених пігментом, у селезінці; мінімальна атрофія вилочкової залози (у самок), матки та піхви. Додаткові відхилення при застосуванні дози 10 мг/кг включали втрату маси тіла та худорлявість; зменшення кількості тромбоцитів та еозинофілів, збільшення кількості лімфоцитів (лише у самців); підвищення рівня фібриногену (лише у самців); тимчасову гіперглікемію та глюкозурію; мінімальне або

помірне підвищення рівня АЛТ, АСТ, та зниження рівня калію; зменшення маси органів у сім'яних пухирцях, яечках, придатках, яєчниках, легенях і серці; мікроскопічна атрофія зовнішньосекреторної частини підшлункової залози (мінімальна або помірною), передміхурової залози та сім'яних пухирців (мінімальна); мінімальна гіпертрофія острівців підшлункової залози та ангіоектазії; гіпоцелюлярність кісткового мозку та дегенерація волокон кришталика ока. При некропсії після періоду відновлення всі відхилення повністю або частково минули, крім дегенерації волокон кришталика ока при дозі 10 мг/кг. Побічні ефекти, пов'язані з дозуванням, включали втрату ваги тіла (до 2–3%), гіпоцелюлярність кісткового мозку та дегенерацію волокон кришталика при 10 мг/кг/добу. Відхилення щодо маси тіла та кісткового мозку вважалися несприятливими через їхній ступінь тяжкості та вплив на загальний стан здоров'я тварин та гематологічні параметри відповідно. Обидва ефекти значною мірою минули до кінця некропсії після періоду відновлення. Дегенерація волокон кришталика при дозі 10 мг/кг/добу не минула до кінця періоду відновлення і вважалася несприятливою через потенційний незворотний вплив на функцію ока. Через відсутність тяжкої токсичності при найвищій випробуваній дозі, небезпечна токсична доза у 10% тварин (STD₁₀) становить не менше ніж 10 мг/кг/добу.

13-тижневе дослідження токсичності та токсикокінетики препарату GDC-0077 при багаторазовому введенні через шлунковий зонд у щурів лінії Спрег-Доулі без періоду відновлення (дослідження 18–2456)

Цілями цього дослідження були оцінка токсичності та визначення ТК-профілю інаволісибу при введенні через шлунковий зонд щурам 1 р/д протягом 13 тижнів. Інаволісиб вводили 1 р/д через шлунковий зонд в дозах 0 (основа лікарської форми), 1,5 або 5 мг/кг групам з 10 щурів СД кожної статі. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних ознаках, масі тіла, споживанні їжі, офтальмологічному обстеженні, лабораторній діагностиці (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки, коагуляція та аналіз сечі) та патанатомії (загальні спостереження, маса органів та гістопатологія).

Результати

Токсикокінетика: Експозиція (C_{\max} та $AUC_{0-24\text{год}}$) інаволісибу збільшувалася зі збільшенням рівня дози з 1,5 до 5 мг/кг пропорційно дозі. Статеві відмінності в середніх значеннях C_{\max} і $AUC_{0-24\text{год}}$ інаволісибу загалом становили менше ніж 2-кратний розрив. T_{\max} становив 1 годину після введення дози в перший день дослідження та варіювалося від 1 до 2 годин після введення дози на 43-й та 86-й дні дослідження. Загалом експозиція була подібною у 1-й, 43-й та 86-й дні дослідження.

На 86-й день середні значення C_{max} групи становили 96,5 та 278 нг/мл при дозах 1,5 та 5 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24 год}$ групи становили 443 та 1530 нг•год/мл при дозах 1,5 та 5 мг/кг відповідно.

У цьому дослідженні не було випадків мертвородження або смерті. Введення інаволісибу через шлунковий зонд 1 р/д протягом 13 тижнів самцям і самицям щурів добре переносилося в дозах до 5 мг/кг/добу.

Відхилення, пов'язані з інаволісибом при застосуванні дози $\geq 1,5$ мг/кг, включали дозозалежне зниження набору маси тіла; помірне зниження маси еритроцитів, кількості лейкоцитів, лімфоцитів та нейтрофілів; невелике збільшення АЧТЧ; зниження маси органів у гіпофізі, передміхуровій залозі, щитоподібній залозі, нижній щелепі, селезінці та придатку яєчка; дуже незначна атрофія гіпофіза (pars distalis), передміхурової залози; і дуже незначне збільшення пігментованих макрофагів у селезінці.

Відхилення, пов'язані з інаволісибом при застосуванні дози 5 мг/кг, були обмежені зниженням набору маси тіла (до 18 %) без клінічних ознак, легкою гіперглікемією та глюкозурією та зниженням кількості базофілів та еозинофілів; зниженням маси органів у наднирнику, печінці, нирках (у самців) та яєчках; дуже невелика гіпоцелюлярність кісткового мозку; дуже незначна-незначна атрофія зовнішньосекреторної частини підшлункової залози та піхви; дуже незначне зменшення фолікулів яєчників; дуже незначне зниження клітинності червоної пульпи селезінки; та переривання/зміна естрального циклу в самиць. Жоден із цих результатів не вважався несприятливим, крім зміни естрального циклу в самиць. Тому доза 1,5 мг/кг вважалася NOAEL.

14-денне дослідження токсичності та токсикокінетики при пероральному введенні через шлунковий зонд у собак породи бігль (дослідження 15-1315)

Цілями цього дослідження були оцінка переносимості та визначення ТК-профілю інаволісибу при введенні його собакам через шлунковий зонд 1 р/д протягом 14 послідовних днів. Самцям і самицям собак (2/стать/групу) вводили інаволісиб 1 р/д через шлунковий зонд у дозах 0, 0,05, 0,15 та 0,5 мг/кг протягом 14 днів і проводили розтин на 15-й день. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних спостереженнях, масі тіла, споживанні їжі, фізикальному обстеженні, температурі тіла, частоті дихання, частоті серцевих скорочень, а також лабораторній діагностиці та патанатомії.

Результати

Токсикокінетика: Експозиція інаволісибу (значення $AUC_{0-24 год}$ і C_{max}) збільшувалася приблизно пропорційно дозі з 0,05 до 0,5 мг/кг на 1-й та 14-й дні. Не спостерігалось жодних статевих відмінностей чи накопичення щодо експозиції. На 14-й день

середні значення C_{max} групи становили 13,4, 39,4 та 126 нг/мл при дозах 0,05, 0,15 та 0,5 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24 год}$ групи становили 94,9, 354 та 816 нг•год/мл при дозах 0,05, 0,15 та 0,5 мг/кг відповідно.

Усі тварини вижили до запланованого розтину без будь-яких прижиттєвих відхилень.

Мінімальне або легке збільшення концентрації інсуліну в сироватці крові було відзначено у самців і самиць при дозі 0,5 мг/кг через 1 годину після введення дози на 14-й день. Ці зміни призвели до мінімального тимчасового (через 1 годину після введення дози) підвищення рівня глюкози в крові у 1 із 4 тварин при цьому рівні дози. Ці відхилення були розцінені як пов'язані з інаволісбом і відповідають відомій фармакології сполуки.

Пов'язані з інаволісбом патанатомічні відхилення були обмежені збільшенням маси надниркових залоз та гіпертрофією кори надниркових залоз у 1 з 2 самців при дозі 0,15 мг/кг і у всіх самців при дозі 0,5 мг/кг. Це відхилення було розцінене як несприятливе.

4-тижневе дослідження токсичності та токсикокінетики препарату GDC-0077 при багаторазовому введенні через шлунковий зонд у собак з 4-тижневою фазою відновлення (дослідження 15-3288)

Метою цього дослідження, що відповідало вимогам Належної лабораторної практики (GLP), була оцінка токсичності та визначення ТК інаволісибу при введенні 1 р/д у дозах 0, 0,5, 1,5 та 5,0 мг/кг через шлунковий зонд собакам породи бігль протягом 4 тижнів, а також оцінка зворотності або збереження будь-яких ефектів, пов'язаних з досліджуванним препаратом після приблизно 4-тижневої фази відновлення. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних спостереженнях, масі тіла, споживанні їжі, неврологічних та фізикальних обстеженнях (включаючи вимірювання температури тіла та частоти дихання), визначенні артеріального тиску, офтальмологічних та ЕКГ обстеженнях, а також лабораторній діагностиці (включаючи аналіз глюкози) та патанатомії.

Результати

Токсикокінетика: Експозиція інаволісибу збільшувалася приблизно пропорційно дозі зі збільшенням рівня дози з 0,5 до 5 мг/кг у 1-й день дослідження та з 0,5 до 1,5 мг/кг у 28-й день дослідження. Не спостерігалось статевих відмінностей, як становили більш ніж 2-кратний розрив. Загалом експозиція була подібною у 1-й та 28-й дні дослідження при дозі 0,5 або 1,5 мг/кг. Середні значення C_{max} групи становили 177 та 376 нг/мл при дозах 0,5 та 1,5 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24 год}$ групи становили 897 та 2050 нг•год/мл при дозах 0,5 та 1,5 мг/кг відповідно на 28-й день дослідження.

Інаволісіб переносився у дозах до 1,5 мг/кг. Введення дози 5 мг/кг призводило до смерті протягом 6 днів після введення. Після зниження дози до 3 мг/кг тривали відхилення, включаючи зміни калу, значну втрату маси тіла, відсутність апетиту та несприятливе запалення переднього сегмента ока, що призвело до додаткової смертності та раннього умертвлення на 20-й чи 22-й дні дослідження. Мікроскопічно захворюваність при рівні дози 5/3 мг/кг була пов'язана із запаленням багатьох органів (шлунково-кишковий тракт, нижньощелепний лімфатичний вузол, очі, серце, легені, печінка та кровоносні судини у багатьох органах), з відповідними результатами лабораторної діагностики, що свідчили про запалення та ураження печінки. Додаткові відхилення у вмираючих тварин включали багатоядерні сперматиди в яечках та дегенерацію та некроз придатка яечка. Тому цей рівень дози вважався вкрай токсичним. У тварин, яким вводили дозу 1,5 мг/кг, клінічні зміни та мікроскопічні відхилення були загалом подібними (хоча не офтальмологічні дані), хоча й меншої міри й тяжкості, ніж ті, які спостерігалися у тварин, яким вводили дозу 5/3 мг/кг, і були подібні відповідні зміни лабораторної діагностики, включаючи помірну або виражену гіперглікемію з глюкозурією. Усі відхилення, пов'язані з інаволісібом, крім мікроскопічних змін у яечках, показали зворотність. Рівень дози 0,5 мг/кг добре переносився, відхилення обмежувалися несформованим калом, легкою або помірною тимчасовою гіперглікемією (дні 1 і 28, не натще), мінімальним збільшенням кількості нейтрофілів і фібриногену та мікроскопічними відхиленнями у вигляді незначного збільшення запальних вогнищ у стравоході, прямій кишці та піднижньощелепному лімфатичному вузлі; незначним або помірним зменшенням кіркових лімфоцитів у тимусі; мінімальним зменшенням кількості лімфоцитів у кишковій лімфоїдній тканині/пеееровій бляшці. Доза 1,5 мг/кг вважається найвищою безпечною токсичною дозою (HNSTD).

13-тижневе дослідження токсичності та токсикокінетики препарату GDC-0077 при багаторазовому введенні через шлунковий зонд у собак з 12-тижневим періодом відновлення (дослідження 18-2455)

Цілями цього дослідження були оцінка токсичності та визначення ТК-профілю інаволісибу при введенні його собакам через шлунковий зонд 1 р/д протягом 13 тижнів, а також оцінка зворотності будь-яких пов'язаних з інаволісібом ефектів після 12-тижневого періоду відновлення.

Інаволісіб вводили 1 р/д через шлунковий зонд у дозах 0 (основа лікарської форми), 0,3 та 1,5/1,0 мг/кг (групи 1, 2 та 3 відповідно) 6 самцям та 3 самицям/група у групах 1 та 3, і 3 самцям та 3 самицям у групі 2. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних ознаках, масі тіла, артеріальному

тиску, фізикальному обстеженні, аналізі сперми, лабораторній діагностиці та патанатомії.

Результати

Токсикокінетика: Експозиція (C_{\max} та $AUC_{0-24\text{год}}$) інаволісибу збільшувалася з підвищенням рівня дози з 0,3 до 1,5 мг/кг у дні дослідження 1 та 46 та з 0,3 до 1,0 мг/кг у день дослідження 91, загалом пропорційно дозі. Статеві відмінності в середніх значеннях C_{\max} і $AUC_{0-24\text{год}}$ інаволісибу становили менше ніж 2-кратний розрив. Значення T_{\max} інаволісибу варіювалися від 1,22 до 2,11 години. Експозиція загалом була подібною у дні дослідження 1, 46 і 91 (лише 0,3 мг/кг). Середні значення C_{\max} по групі становили 84,2 та 188 нг/мл при дозах 0,3 та 1 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24\text{год}}$ групи становили 563 та 1250 нг·год/мл при дозах 0,3 та 1 мг/кг відповідно на 91-й день дослідження.

У цьому дослідженні не було випадків мертвонародження або смерті. Введення інаволісибу через шлунковий зонд 1 р/д протягом 13 тижнів собакам породи бігль у дозі 1,5 мг/кг перевищило МПД, і цей рівень дози був знижений до 1,0 мг/кг, починаючи з 58-го дня дослідження (самці) та 60-го дня (самиці). При дозі 1,5/1,0 мг/кг ефекти, пов'язані з інаволісибом, включали такі: почервоніння кон'юнктиви, аномальні випорожнення, втрата маси тіла, гіперглікемія із супутньою глюкозурією, збільшення об'єму сечі, гіпертрофія/вакуолізація острівців підшлункової залози та централобулярна вакуолізація/дегенерація в печінці, каналцева вакуолізація в нирках та вакуолізація кристалика ока; а також мікроскопічні ознаки вогнищового запалення в язиці, прямій кишці та очах, що супроводжуються відхилення лабораторної діагностики, які відповідають запаленню. Відхилення при дозі 0,3 мг/кг були обмежені несприятливим легким збільшенням кількості тромбоцитів та дуже незначним набряком волокон кристалика ока. Усі відхилення продемонстрували повну зворотність у групі з періодом відновлення, що складалася лише із самців. Тому доза 0,3 мг/кг вважалася NOAEL.

3) генотоксичність:
in vitro

Аналіз зворотних мутацій у бактерій (дослідження 15-3356 та 16-1286)

У дослідженні, що відповідало вимогам GLP, 15-3356 інаволісиб був досліджений на мутацію в 4 штаммах *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 і TA1537) і 1 штамі *Escherichia coli* (WP2 uvrA) у концентраціях до 5000 мкг/чашка, за відсутності та в присутності екзогенної системи метаболічної активації (фракція S-9 печінки щура [S-9]) з використанням методу внесення в чашки (Експеримент 1). Потім штамі *S. typhimurium* TA98 та штамі *E. coli* WP2 uvrA були випробувані в Експерименті 2 у присутності S-9 для вивчення неоднозначних/слабких позитивних результатів в умовах обробки в Експерименті 1.

Було зроблено висновок, що інаволісиб показав слабкі докази індукування мутації в гістидин-залежному штамі *S. typhimurium* TA98 при випробуванні в концентраціях до 5000 мкг/чашку в присутності S-9 (збільшення числа ревертантів до 1,9–2,1х). У тій же тестовій системі й у тих самих умовах обробки інаволісиб не індукував мутацію в штаммах *S. typhimurium* TA98 у відсутності S-9 або в штаммах TA100, TA1535 і TA1537 і *E. coli* (WP2 uvrA) за відсутності та в присутності S-9.

Для подальшого дослідження слабкопозитивних результатів з інаволісибом для штаму TA98 у присутності S-9, інаволісиб (вихідна партія, чистота 98,1 % та очищена партія, чистота 100 %) було проаналізовано на наявність мутацій зі штамом TA98 у присутності S-9, використовуючи як метод внесення в чашки, так і метод преінкубації (дослідження, що відповідало вимогам GLP, 16-1286). Очищену партію було включено, щоб зрозуміти, чи можуть слабкопозитивні результати бути наслідком генотоксичної домішки. Метод преінкубації був включений, оскільки було показано, що певні класи хімічних мутагенів легше виявляються в цьому форматі аналізу.

Не спостерігалось збільшення кількості ревертантів ≥ 2 рази порівняно з паралельною контрольною групою основи лікарської форми при використанні методу внесення в чашки або методу преінкубації для будь-якої партії інаволісибу. Таким чином, слабкий сигнал, що спостерігається в дослідженні 15-3356, не відтворювався при подальшому тестуванні.

У сукупності інаволісиб вважається не мутагенним для штамів *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 і TA1537) або *E. coli* (WP2 uvrA) за відсутності та в присутності S-9.

Мікроядерний тест людських лімфоцитів *in vitro* з механістичною флуоресцентною гібридизацією *in situ* (FISH) (дослідження 15-3357)

Метою цього дослідження, що відповідало вимогам GLP, була оцінка кластогенного та анеугенного потенціалу інаволісибу шляхом вивчення його впливу на частоту мікроядер у культивованих лімфоцитах периферичної крові людини, оброблених за відсутності та у присутності метаболізуючої системи печінки шурів (S-9). Мікроядра аналізували у відповідних концентраціях до межі розчинності відповідно до настанови ICH S2(R1) (2011).

Інаволісиб не індукував мікроядра при тестуванні до межі розчинності протягом 3 + 21 години за відсутності та в присутності S-9, але індукував мікроядра при тестуванні протягом 24 + 24 годин за відсутності S-9, з рівнем відсутності ефекту між 120 і 180 мг/г. Подальший аналіз з використанням FISH з панцентромірними ДНК-зондами показав, що при обробці протягом 24 + 24 годин за відсутності S-9 — мікроядра утворювалися переважно через кластогенний механізм, що

	<p>призводить до розриву хромосом, при всіх проаналізованих концентраціях.</p>
<p>In vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Тест мікроядер та лужних комет щурів (дослідження 16-0989)</p> <p>Метою цього дослідження, що відповідало вимогам GLP, була оцінка здатності інаволісибу індукувати мікроядра (МЯ) у поліхроматичних еритроцитах (ПХЕ) кісткового мозку та/або індукувати розриви ниток ДНК у печінці тих самих самиць щурів СД.</p> <p>Для цього дослідження було обрано самиць щурів, оскільки раніше було показано, що експозиція на самиць вищій, ніж на самців (дослідження 15-1221). Доза 40 мг/кг була обрана як МПД на основі даних Range-Finder. В основному експерименті самицям щурів вводили 5, 15 або 40 мг/кг інаволісибу або основи лікарської форми 1 р/д протягом 3 днів через шлунковий зонд приблизно через 0 (1 день), 24 (2 день) і 46 (3 день) годин. Тваринам сателітної групи вводили одноразову дозу 0, 5, 15 або 40 мг/кг інаволісибу 1-й день, а зразки крові брали у відповідні часові точки для аналізу ТК.</p> <p>Не було жодних доказів кластогенності чи анеугенії, спричинених інаволісибом, у поліхроматичних еритроцитах кісткового мозку чи ушкодження ДНК у печінці самиць щурів СД аж до МПД 40 мг/кг.</p> <p><u>Токсикокінетика:</u> Експозиція інаволісибу зростала зі збільшенням рівня дози з 5 до 40 мг/кг. Збільшення середнього значення C_{max} було приблизно пропорційно дозі від 5 мг до 15 мг/кг і менш ніж пропорційно дозі від 15 до 40 мг/кг. Збільшення середнього значення AUC_{0-t} було приблизно пропорційно дозі від 5 мг до 40 мг/кг. Середні значення C_{max} групи становили 481, 1480 та 1740 нг/мл при 5, 15 та 40 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24год}$ групи становили 2210, 7620 та 17100 нг*год/мл при 5, 15 та 40 мг/кг відповідно.</p>
<p>4) Канцерогенність:</p>	<p>Відповідно до поточної настанови ICH S9 з доклінічної оцінки протиракових лікарських засобів (ICH 2009; FDA 2010), дослідження канцерогенності інаволісибу не проводилися.</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>-</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>-</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>-</p>
<p>5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Спеціалізованих досліджень такого типу не проводилось.</p>

ембріотоксичність	<p>Попереднє дослідження ембріофетального розвитку в щурів лінії Спрег-Доулі (дослідження 19-0593)</p> <p>Метою цього дослідження було визначення впливу інаволісибу на ембріофетальний розвиток у щурів СД при введенні один раз на день через шлунковий зонд у період органогенезу (з 7 по 17 день вагітності [ДВ]). Крім того, дослідження показало переносимість і ТК в імовірно вагітних щурів.</p> <p>Інаволісиб вводили імовірно вагітним самицям щурів Crl:CD(СД) 1 р/д через шлунковий зонд, з 7 по 17 день вагітності в дозах 0 (основа лікарської форми), 0,6, 2 або 6 мг/кг 9 тваринам на групу (тварини для вивчення токсичності) та додатково 3 (основа лікарської форми) або 6 (інаволісиб) тваринам на групу (тварини для вивчення ТК). Усім щурам для вивчення токсичності було заплановано кесарів розтин на 20-му дні вагітності. Оцінка токсичності ґрунтувалася на смертності, клінічних ознаках, масі тіла, споживанні їжі, макроскопічній патології, обстеженнях яєчників та матки, життєздатності плода, масі тіла плода, масі плаценти, співвідношенні статей плода та зовнішніх, внутрішніх та скелетних відхиленнях у плода.</p> <p><i>Результати</i></p> <p><u>Токсикокінетика:</u> Експозиція інаволісибу, оцінена за C_{max} і $AUC_{0-24 год}$, збільшувалася з підвищенням рівня дози інаволісибу з 0,6 до 6 мг/кг переважно пропорційно дозі. T_{max} інаволісибу становив 1 і 2 години на 7-й та 17-й ДВ відповідно. Експозиція була загалом подібною на 7-й та 17-й ДВ. Середні значення C_{max} групи становили 46,3, 128 та 432 нг/мл при 0,6, 2 та 6 мг/кг відповідно. Середні значення $AUC_{0-24 год}$ групи становили 256, 892 і 2500 нг•год/мл при 0,6, 2 і 6 мг/кг відповідно на GD 17.</p> <p>Інаволісиб добре переносився в дозі до 6 мг/кг, при цьому відхилення у матерів обмежувалися несприятливим збільшенням ваги та тимчасовим підвищенням рівня глюкози при дозах ≥ 2 мг/кг. Ефекти, пов'язані з інаволісибом, на розвиток ембріона і плода при дозі 2 мг/кг включали несприятливе зниження маси тіла плоду і плаценти, а при дозі 6 мг/кг — вищий рівень постімплантаційної втрати, нижчу життєздатність плоду і тератогенність. Найпоширенішими відхиленнями у вигляді зовнішніх, внутрішніх та скелетних вад розвитку плоду були набряк, анасарка, відсутність опуклості ока, мікрофтальмія, зрощена грудна дуга та кіфоз хребта. NOAEL для токсичного впливу на організм матері вважається 6 мг/кг (найвища випробувана доза). NOEL і NOAEL для розвитку ембріона і плода вважається 0,6 мг/кг.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	Спеціалізованих досліджень такого типу не проводилось.

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Спеціалізованих досліджень такого типу не проводилось
б) місцева переносимість	Спеціалізованих досліджень такого типу не проводилось.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується.
імунотоксичність	Не застосовується.
дослідження механізмів дії	Інаволісиб є високопотужним і селективним інгібітором білка альфа-ізоформи каталітичної субодиниці <i>PI3K</i> (p110 α ; кодується геном <i>PIK3CA</i>). Крім того, інаволісиб сприяє деструкції мутованої p110 α (мутантний деструктор). Механістичні дослідження інаволісибу описано в розділі «Первинна фармакодинаміка».
лікарська залежність	Не застосовується.
токсичність метаболітів	RO7533297: Аналіз зворотних мутацій у бактерій (дослідження 1107383) Домішка RO7533297 була спочатку ідентифікована як продукт розкладу у лікарському засобі. Домішка RO7533297 була проаналізована на мутацію в 5 гістидин-залежних штаммах <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA102 і TA97) в концентраціях до 5000 мкг/чашку, за відсутності та в присутності S-9, у 5 експериментах (з різними партіями досліджуваного препарату та/або основ лікарського засобу). Домішка RO7533297-001 (цитратна сіль) індукувала мутацію в TA1535 за відсутності та в присутності S-9 (експерименти 1 і 2). Домішка RO7533297-000 (вільна основа) індукувала мутацію в TA98 за відсутності та в присутності S 9 (експерименти 3–5), а також мутацію в TA97 і TA100 за відсутності та/або в присутності S-9 (експерименти 3–4). Було зроблено висновок, що спостережене збільшення мутацій в штаммах <i>S. typhimurium</i> свідчить про мутагенний ефект RO7533297.
токсичність домішок	G03047472: Аналіз зворотних мутацій у бактерій (дослідження 15-3392) Одна домішка, що викликала занепокоєння, G03047472 (RO7304383), була протестована в 5-штамовому аналізі, що не відповідав вимогам GLP, зворотних мутацій у бактерій з метаболічною активацією і без неї та, як було показано, експериментально не є мутагенною.
інше	GDC-0077: Аналіз еритроцитів периферичної крові на мутацію гена <i>Pig-a</i> з 4-тижневим дозуванням щурам (дослідження 21-1488) RO7533297 (M5), продукт розкладу в лікарському засобі, також був виявлений у щурів <i>in vivo</i> як другорядний метаболіт. Натомість у людини циркулюючі метаболіти були

мінімальними, причому більшість (99,5 %) зумовлених препаратом сполук становив інаволісиб. Щоб дослідити потенціал M5 індукувати мутації гена *Pig-a* в лімфоцитах периферичної крові *in vivo*, самицям щурів СД вводили препарат GDC-0077 (інаволісиб) до МПД 20 мг/кг протягом 28 днів.

В основному експерименті самці щурів були розподілені в п'ять груп і отримували або основні лікарської форми (група 1), або препарат GDC-0077 у дозі 5, 10 або 20 мг/кг (групи 2–4) через шлунковий зонд один раз на день протягом 29 днів. Позитивна контрольна група [група 5 (N-етил-N-нітрососечовина)] отримувала обробку через шлунковий зонд один раз на день протягом 28 днів.

На 29-й день зразки аналізувалися методом проточної цитометрії для визначення частоти незрілих мутантних ретикулоцитів (RET) і зрілих мутантних еритроцитів (RBC). Зразки крові також брали в груп 1–4 для аналізу токсикокінетики препарату GDC-0077 та його метаболіту M5 на 29-й день.

Дія препарату GDC-0077, оцінена за значеннями C_{\max} і AUC_{0-24} , загалом збільшувалася з підвищенням рівня дози GDC-0077 з 5 до 20 мг/кг/добу приблизно пропорційно дозі. T_{\max} становив 2 години для всіх груп на 29-й день дослідження.

Експозиція препарату GDC-0077 M5, оцінена за значеннями C_{\max} та AUC_{0-4} , не значно збільшувалася з підвищенням дози препарату GDC-0077 з 5 до 10 мг/кг/добу. Експозиція незначно збільшилася з 10 до 20 мг/кг/добу приблизно пропорційно дозі. T_{\max} становив 2 години для всіх груп на 29-й день дослідження. У цьому дослідженні співвідношення AUC метаболіту M5 (RO7533297) до інаволісибу в плазмі крові щурів становило приблизно 2,5 %.

Зроблено висновок, що препарат GDC-0077 не спричиняв біологічно значущих підвищень частоти мутації гена *Pig-a* в RBC або RET у периферичній крові самиць щурів СД, яким вводили один раз на день протягом 28 послідовних днів у дозах 5, 10 та 20 мг/кг/добу (МПД відповідно до застосованих умов аналізу). Таким чином, інаволісиб і M5 (RO7533297 при клінічно значущій циркулюючій експозиції) не становлять біологічно значущих мутагенних ризиків для ссавців *in vivo*.

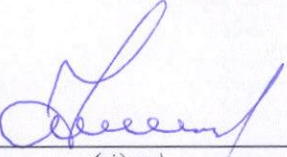
Аналіз фототоксичності захоплення нейтрального червоного препарату GDC-0077 у фібробластах мишей BALB/c 3T3 (дослідження 16-1227)

Метою цього дослідження була оцінка фототоксичного потенціалу інаволісибу, виміряного щодо відносного зниження життєздатності фібробластів мишей BALB/c 3T3, що зазнали впливу досліджуваного препарату та ультрафіолетового випромінювання (+УФ), порівняно з життєздатністю фібробластів, що зазнали впливу досліджуваного препарату без ультрафіолетового випромінювання (-УФ).

	Інаволісиб не продемонстрував фототоксичного потенціалу в цьому аналізі.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Інаволісиб — це високоефективний та селективний інгібітор p110α, каталітичної субодиниці PI3K. У пухлинах, активованих рецепторною тирозинкіназою (RTK), інаволісиб також специфічно запускає розкладання мутованих форм p110α. Завдяки цьому подвійному механізму дії інаволісиб інгібує активацію маркерів низхідного сигнального шляху PI3K, зокрема AKT, PRAS40 і рибосомального білка S6, що призводить до зниження проліферації та індукування апоптозу в клітинних лініях, отриманих з пухлини з мутацією гена <i>PIK3CA</i>. Дослідження <i>in vivo</i> на моделях ксенотрансплантатів пухлин людини додатково підтверджують використання інаволісибу в комбінації з іншими протираковими методами лікування для пацієнтів із раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>.</p> <p>Інаволісиб має сприятливий профіль ADME (всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення), який має характеристики, що відповідають сполуці, яку можна вводити перорально для досягнення цільової клінічної експозиції. Дослідження <i>in vitro</i> виявили низький потенціал взаємодії лікарських засобів при клінічно значущих концентраціях.</p> <p>Загальні дані щодо доклінічної токсичності та фармакології безпеки дають надійну характеристику профілю токсичності інаволісибу та підтверджують доцільність використання інаволісибу в комбінованій терапії для пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним, місцево поширеним або метастатичним раком з мутацією гена <i>PIK3CA</i>.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)




(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази III для оцінки ефективності та безпеки інаволісибу в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у порівнянні з плацебо в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним, місцево поширеним метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> Кодовий номер клінічного випробування: WO41554
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Дата зарахування першого пацієнта: 29.01.2020 Дата зарахування останнього пацієнта: 14.09.2023 Дата припинення збору даних: 29.09.2023 (первинний аналіз)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай, Росія, Іспанія, Республіка Корея, Таїланд, США, Канада, Італія, Польща, Туреччина, Франція, Тайвань, Україна, Австралія, Греція, Угорщина, Сінгапур, Гонконг, Німеччина, Малайзія, Велика Британія, Аргентина, Португалія, Грузія, Бельгія, Данія, Бразилія, Нова Зеландія.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 320 фактична: 161+164 (FAS), 162+162 (SAS)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета оцінки ефективності – Оцінити ефективність інаволісибу в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у порівнянні з плацебо в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом Другорядна мета оцінки ефективності – Оцінити ефективність інаволісибу в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у порівнянні з плацебо в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом

	<p>Пошукова мета оцінки ефективності – Оцінити ефективність інаволісибу в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у порівнянні з плацебо в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом</p> <p>Мета оцінки безпеки – Оцінити безпеку інаволісибу в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у порівнянні з плацебо в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом</p> <p>Пошукова мета оцінки безпеки – Оцінити переносимість інаволісибу в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у порівнянні з плацебо в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом з погляду пацієнта</p> <p>Мета оцінки фармакокінетики – Охарактеризувати фармакокінетику інаволісибу, палбоциклібу і фулвестранту при застосування в комбінації в цій популяції</p> <p>Мета оцінки фармакокінетики, що стосується Китаю – Охарактеризувати фармакокінетику інаволісибу у всіх пацієнтів, залучених у Китаї</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження WO41554 — це рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове всесвітнє дослідження фази III, розроблене для порівняння ефективності, визначеної як виживаність без прогресування захворювання (ВВП) за оцінкою дослідника, й безпеки потрібної комбінації інаволісибу з палбоциклібом і фулвестрантом (Inavo+Palbo+Fulv) у порівнянні з плацебо в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом (Pbo+Palbo+Fulv) у пацієнтів із гормон-рецептор (ГР)-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>, у яких захворювання прогресувало під час або протягом 12 місяців після завершення ад'ювантної гормональної терапії та котрі не отримували раніше системної терапії з приводу місцево поширеного або метастатичного захворювання.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідження були зараховані пацієнти, які отримують лікування першої лінії, гормонорезистентні, з ГР-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>.</p> <p>Основні критерії участі в дослідженні:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Підписана Форма інформованої згоди – Особи жіночої або чоловічої статі віком ≥ 18 років на момент підписання Форми інформованої згоди – Для жінок: пацієнтка мала відповідати принаймні одному з наведених нижче критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> – Перебувати в постменопаузі (відповідно до критеріїв Протоколу)

– Жінки в пременопаузі чи перименопаузі (тобто в разі недотримання критеріїв для визнання постменопаузи) допускалися до участі, якщо задовольняли такий критерій:

– Лікування агоністом лютеїнізуючого гормону-релізінг-гормону (ЛГРГ), що розпочалося щонайменше за 2 тижні до дня 1 циклу 1 і продовжувалося протягом усього періоду лікування

– Для чоловіків: рекомендувалося лікування агоністом ЛГРГ, що розпочалося щонайменше за 2 тижні до дня 1 циклу 1 і продовжувалося протягом усього лікування

– Гістологічно або цитологічно підтверджена аденокарцинома молочної залози, що є місцево поширеною або метастатичною та не підлягає хірургічному або променевою лікуванню з вилікувальною метою

– Документально підтверджений позитивний статус за рецептором естрогену та/або рецептором прогестерону відповідно до настанови Американського товариства клінічної онкології (ASCO)/Колегії американських патоморфологів (CAP), що визначається як:

≥1 % пухлинних клітин із позитивним фарбуванням під час останньої біопсії пухлини та місцевої оцінки

– Документально підтверджений HER2-негативний статус пухлини згідно з настановою ASCO/CAP

– Підтвердження відповідності за біомаркерами: дійсні результати централізованого або місцевого аналізу крові чи пухлинної тканини на наявність мутації гена *PIK3CA*

– Допустимі мутації *PIK3CA* визначено в Протоколі. Централізований аналіз для визначення допустимих мутацій гена *PIK3CA* проводився за допомогою тесту FoundationOne® Liquid CDx (F1LCDx) у лабораторії Foundation Medicine, Inc. (FMI). У регіонах, де немає можливості виконати аналіз FMI, зразки було надіслано до альтернативної централізованої лабораторії, визначеної Спонсором.

– Пацієнти повинні були мати прогресування під час або протягом 12 місяців після завершення ад'ювантної гормональної терапії

з використанням інгібітора ароматази або тамоксифену.

– Якщо інгібітор CDK4/6 використовувався в неоад'ювантній або ад'ювантній терапії, випадок прогресування мав відбутися протягом >12 місяців після завершення застосування інгібітора CDK4/6 в рамках неоад'ювантної або ад'ювантної терапії.

– Наявність вимірюваного захворювання згідно з Критеріями відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1

– Також до участі допускалися пацієнти із захворюванням, обмеженим кістками, але з наявністю літичних або змішаних літично-бластичних уражень і щонайменше одним

	<p>вимірюваним м'якотканинним компонентом згідно з критеріями RECIST версії 1.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Під час включення в дослідження рекомендувалося, щоб пацієнт отримував гормональну терапію відповідно до національних або місцевих протоколів лікування – Для жінок з репродуктивним потенціалом: згода на утримання від статевого акту (уникання гетеросексуальних статевих контактів) або застосування методів контрацепції та згода на відмову від донорства яйцеклітин, як зазначено в Протоколі. Для чоловіків: згода на утримання від статевого акту (уникання гетеросексуальних статевих контактів) або користування презервативами та згода на відмову від донорства сперми, як зазначено в Протоколі – Належне функціонування системи крові та внутрішніх органів протягом 14 днів перед початком досліджуваного лікування, що охоплює: <ul style="list-style-type: none"> – Рівень глюкози натще <126 мг/дл (<7,0 ммоль/л) і рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) <6,0 % (<42 ммоль/моль) – Для пацієнтів, зарахованих у Китаї: учасники повинні бути громадянами материкового Китаю або особами китайського походження.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваними лікарськими засобами (ДЛЗ) для цього дослідження були інаволісіб, плацебо до інаволісибу, палбоцикліб і фулвестрант.</p> <p>Пацієнти отримували лікування за однією з двох схем:</p> <p>Inavo+Palbo+Fulv</p> <p>Інаволісіб: таблетки по 9 мг, перорально (п/о) 1 раз на добу (1 р/д) в дні 1–28 кожного 28-денного циклу, починаючи з дня 1 циклу 1</p> <p>Палбоцикліб: капсули по 125 мг п/о 1 р/д в дні 1–21 кожного 28-денного циклу, починаючи з дня 1 циклу 1</p> <p>Фулвестрант: 500 мг внутрішньом'язово (в/м) у дні 1 і 15 циклу 1, а потім у день 1 кожного наступного 28-денного циклу або приблизно кожні 4 тижні</p> <p>Pbo+Palbo+Fulv</p> <p>Плацебо: таблетки п/о 1 р/д в дні 1–28 кожного 28-денного циклу, починаючи з дня 1 циклу 1</p> <p>Палбоцикліб: капсули по 125 мг п/о 1 р/д в дні 1–21 кожного 28-денного циклу, починаючи з дня 1 циклу 1</p> <p>Фулвестрант: 500 мг внутрішньом'язово (в/м) у дні 1 і 15 циклу 1, а потім у день 1 кожного наступного 28-денного циклу або приблизно кожні 4 тижні</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>

<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Загалом 90,8 % пацієнтів отримали принаймні один супутній препарат, застосування якого було розпочато під час лікування в межах дослідження.</p> <p>Частка пацієнтів, які отримували супутню терапію, застосування якої було розпочато під час лікування в межах дослідження, була порівнянною між групами: 93,8 % у групі Inavo+Palbo+Fulv і 87,8 % у групі Pbo+Palbo+Fulv. Відповідно до Протоколу дослідження, метформін і кортикостероїдний ополіскувач для порожнини рота були рекомендовані для профілактики та/або лікування гіперглікемії або стоматиту/запалення слизової оболонки.</p> <p>Найпоширенішими супутніми препаратами (що застосовувалися >10 % усіх пацієнтів), застосування яких було розпочато під час лікування в межах дослідження, відповідно в групах Inavo+Palbo+Fulv та Pbo+Palbo+Fulv були:</p> <ul style="list-style-type: none"> – дексаметазон (33,5 % і 20,1 %) – парацетамол (26,7 % і 18,9 %) – метформін (28,0 % і 3,7 %) – лоперамід (17,4 % і 4,9 %) – деносумаб (11,2 % і 10,4 %) – метформіну гідрохлорид (19,9 % і 1,2 %) – калію хлорид (14,3 % і 6,1 %) – золедронова кислота (9,9 % і 10,4 %)
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Виживаність без прогресування (ВВП) — час від рандомізації до першого випадку прогресування захворювання згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1, або смерті з будь-якої причини (залежно від того, що настало раніше). – Загальна виживаність (ЗВ) — час від рандомізації до смерті з будь-якої причини. – Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) — частка пацієнтів з повною відповіддю (ПВ) або частковою відповіддю (ЧВ), підтвердженою двічі з інтервалом у 4 тижні, згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1. – Найкраща загальна відповідь (НЗВ) — частка пацієнтів з повною або частковою відповіддю згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1 – Тривалість відповіді (ТВ) — час від першої появи ПВ або ЧВ до першого випадку прогресування захворювання згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1 або смерті з будь-якої причини (залежно від того, що настало раніше). – Частота клінічної ефективності (ЧКЕ) — частка пацієнтів з ПВ, ЧВ та/або стабілізацією захворювання протягом щонайменше 24 тижні згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1 – Час до підтвердженого погіршення (ЧДПП) болю — час від рандомізації до першого задокументованого збільшення показника найсильнішого болю на 2 пункти за Модифікованим

коротким опитувальником оцінки болю (BPI-SF), що зберігається протягом щонайменше двох послідовних циклів, або початкове погіршення з подальшою смертю або припиненням лікування протягом трьох тижнів від останньої оцінки.

– ЧДПП фізичного функціонування (ФФ) — час від рандомізації до першого задокументованого зменшення на ≥ 10 балів від вихідного рівня оцінки за шкалою фізичного функціонування Опитувальника Європейської організації з досліджень і лікування злоякісних пухлин на 30 запитань для оцінки якості життя онкологічних пацієнтів (EORTC QLQ-C30, запитання 1–5), що зберігається протягом щонайменше двох послідовних циклів або початкове зменшення з подальшою смертю або припиненням лікування протягом трьох тижнів від останньої оцінки.

– ЧДПП рольового функціонування (РФ) — час від рандомізації до першого задокументованого зменшення на ≥ 10 балів від вихідного рівня оцінки за Шкалою оцінювання рольового функціонування (запитання 6 і 7) Опитувальника EORTC QLQ-C30, що зберігається протягом щонайменше двох послідовних циклів, або початкове зменшення, з подальшою смертю або припиненням лікування протягом трьох тижнів від останньої оцінки.

– ЧДПП загального стану здоров'я/якості життя (ЗСЗ/ЯЖ) — час від рандомізації до першого задокументованого зменшення на ≥ 10 балів від вихідного рівня оцінки за Шкалою оцінювання ЗСЗ/ЯЖ (запитання 29 і 30) Опитувальника EORTC QLQ-C30, що зберігається протягом щонайменше двох послідовних циклів, або початкове зменшення, з подальшою смертю або припиненням лікування протягом трьох тижнів від останньої оцінки.

– Час до завершення наступної лінії лікування (опосередкований показник для часу до другого об'єктивного прогресування захворювання [ВБП2]) — час від рандомізації до завершення або припинення наступної лінії лікування або смерті з будь-якої причини (залежно від того, що настане раніше).

– Час до першого кісткового ускладнення (КУ) — час від рандомізації до першого виникнення КУ. Подією КУ вважається патологічний перелом, променева терапія кісток, хірургічне втручання на кістках з онкологічних причин або компресія спинного мозку.

– Середні значення та середні зміни від вихідного рівня оцінок за шкалами функціонування (фізичного, рольового, когнітивного, емоційного та соціального), ЗСЗ/ЯЖ та пов'язаних із захворюванням і лікуванням балів симптомів за оцінками відповідно до шкал EORTC QLQ-C30 та EORTC QLQ-Модуль 23 для раку молочної залози (EORTC QLQ-BR23)

– Концентрація інаволісибу в плазмі крові у визначені моменти часу

	<ul style="list-style-type: none"> – Концентрація палбоциклібу в плазмі крові у визначені моменти часу – Концентрація фулвестранту в плазмі крові у визначені моменти часу
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> – Частота та ступінь тяжкості побічних явищ (ПЯ), при цьому тяжкість визначається відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для позначення побічних явищ (СТСАЕ) Національного інституту раку, США (NCI) версії 5.0 – Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня – Зміни результатів цільових клінічних лабораторних аналізів від вихідного рівня – Зміни параметрів ЕКГ від вихідного рівня – Наявність, частота виникнення, тяжкість та/або ступінь впливу на повсякденне функціонування окремих симптомів токсичних ефектів лікування (наприклад, діарея, нудота, блювання, зниження апетиту, втома, виразки в порожнині рота та висип), оцінені за допомогою інструменту PRO-СТСАЕ (Результати лікування за оцінкою пацієнта відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для позначення побічних явищ) NCI – Загальний дискомфорт унаслідок побічних ефектів лікування, оцінений за допомогою окремого запитання щодо дискомфорту – Зміна симптомів токсичних ефектів лікування та загального дискомфорту унаслідок лікування, оцінені за допомогою інструменту PRO-СТСАЕ та окремого запитання про дискомфорт
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> – ВБП буде порівняно між групами лікування за допомогою двостороннього стратифікованого логрангового критерію з рівнем значущості 0,05. Відношення ризиків (ВР) буде оцінено за допомогою стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса. Страти: вісцеральне ураження, гормонорезистентність і регіон. Для оцінки медіани ВБП використовуватиметься метод Каплана-Меєра. Метод Брукмаєра-Кроулі буде використано для побудови 95 % ДІ для медіани ВБП. – Вторинні кінцеві точки з контролем похибки першого роду в цьому дослідженні пройдуть багаторівневу процедуру перевірки згідно із заздалегідь визначеним і фіксованим порядком кінцевих точок лише у разі статистичної значущості ВБП. Заздалегідь визначений фіксований порядок кінцевих точок виглядає так: ЗВ, ЧОВ, НЗВ, ЧКЕ, ЧДПП болю, ЧДПП ФФ, ЧДПП РФ, ЧДПП ЗСЗ/ЯЖ. Процедуру перевірки з фіксованою послідовністю буде використано для перевірки кожної кінцевої точки при двосторонньому рівні значущості 0,05 лише за умови статистичної значущості попередніх гіпотез. – Методи аналізу для порівняння ЗВ, ДПП болю, ЧДПП ФФ, ЧДПП РФ, ЧДПП ЗСЗ/ЯЖ між групами будуть такими ж, як і для ВБП.

	<ul style="list-style-type: none"> – ЧОВ, НЗВ, ЧКЕ та їхній 95 % ДІ оцінюватимуться методом Клоппера-Пірсона для кожної групи лікування та порівнюватимуться між групами з використанням стратифікованого нормального наближення до біноміального розподілу (Вальда) без поправки на неперервність. – ТВ оцінюватиметься лише для пацієнтів, які досягли об'єктивної відповіді, і порівнюватиметься між групами за допомогою стратифікованого та нестратифікованого логрангового критерію з описовою метою. – Методологія аналізу як опосередкованого показника для другого прогресування захворювання (тобто часу до завершення наступного лікування, ВБП2), так і часу до КУ така сама, як для ВБП. – Будуть представлені описові статистичні дані (середнє значення, стандартне відхилення, медіана, діапазон) для показника «найсильніший біль» за шкалою BPI-SF та всіх лінійно перетворених оцінок за шкалами (симптоми, функціональні домени, ЗСЗ/ЯЖ) опитувальників QLQ-C30 і QLQ-BR23 для кожного моменту оцінки. Середні зміни лінійно перетворених оцінок від вихідного рівня (та 95 % ДІ з використанням нормального наближення) також буде проаналізовано для кожної групи лікування. – Безпеку оцінюватимуть шляхом узагальнення даних про експозицію досліджуваного лікування, побічні явища, зміни в результатах лабораторних аналізів і змінах в показниках життєво важливих функцій та ЕКГ. – Дані PRO-CTCAE аналізуватимуть на рівні кожного запитання відповідно до поточних рекомендацій NCI щодо обробки даних. Такі самі аналізи застосовуватимуться до запитання про дискомфорт унаслідок побічних ефектів. – Індивідуальні та середні концентрації інаволісибу, палбоциклібу та фулвестранту в плазмі в динаміці будуть представлені у вигляді таблиць і графіків. Дані щодо концентрації інаволісибу в плазмі в динаміці разом з інформацією про дозування та характеристики пацієнтів будуть об'єднані та проаналізовані з використанням підходу популяційного фармакокінетичного (PopPK) аналізу, за необхідності. Для оцінки параметрів PopPK інаволісибу буде використано нелінійну модель змішаних ефектів. Коваріати, такі як демографічні характеристики пацієнтів (наприклад, вік, стать, розміри тіла), можуть бути перевірені на значущість щодо фармакокінетичних параметрів.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Майже всі пацієнти були жінками (98,2 %), причому більшість були представниками європеїдної раси (58,8 %) або монголоїдної раси (38,2 %). Групи лікування були добре збалансовані за расою. Переважна більшість пацієнтів самоідентифікували свою етнічну приналежність як «не</p>

	<p>іспаномовні або латиноамериканці» (90,5 %). Більшість пацієнтів (60 %) були в постменопаузі; решта (38,2 %) — не в постменопаузі (тобто в пременопаузі або перименопаузі); в дослідження було зараховано шість чоловіків (1,8 %), усі вони мали статус «дані відсутні» щодо менопаузи.</p> <p>Медіанний вік пацієнтів становив 54 роки (діапазон: 27–79 років). Більшість пацієнтів були віком <65 років (84,5 % у групі Inavo+Palbo+Fulv і 79,3 % у групі Pbo+Palbo+Fulv). 14,5 % пацієнтів були віком 65–74 роки (11,8 % у групі Inavo+Palbo+Fulv і 17,1 % у групі Pbo+Palbo+Fulv). Однакова частка пацієнтів у кожній групі була віком ≥ 75 років (по 3,7 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Дата припинення збору клінічних даних (CCOD) для первинного аналізу — 29.09.2023; на той час для первинної кінцевої точки — ВВП за оцінкою дослідника — було зафіксовано 195 випадків ВВП. Основні результати наведено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Первинна кінцева точка була досягнута: зафіксовано статистично значуще та клінічно значуще покращення ВВП за оцінкою дослідника в групі Inavo+Palbo+Fulv порівняно з групою Pbo+Palbo+Fulv у повній вибірці пацієнтів для аналізу (FAS) (стратифіковане ВР = 0,43; 95 % ДІ: 0,32–0,59; $p < 0,0001$). Медіана ВВП становила 15,0 місяця в групі Inavo+Palbo+Fulv, що більш ніж удвічі перевищує медіану ВВП в групі Pbo+Palbo+Fulv (7,3 місяця), зі збільшенням на 7,7 місяця. Результати підтвержені узгодженими даними Незалежної централізованої оцінки в сліпому режимі (НЦОСР). Медіана ВВП за оцінкою НЦОСР становила 16,4 місяця в групі Inavo+Palbo+Fulv порівняно з 7,4 місяця в групі Pbo+Palbo+Fulv (стратифіковане ВР = 0,50; 95 % ДІ: 0,36–0,68; $p < 0,0001$). – Аналіз чутливості та додаткові аналізи узгоджувалися з основним аналізом і підтверджували надійність оцінки ВВП дослідником. Пошукові аналізи підтвердили загальну узгодженість користі лікування в заздалегідь визначених підгрупах пацієнтів. – Під час запланованого проміжного аналізу за ключовою вторинною кінцевою точкою ЗВ зафіксовано 97 випадків (63 % запланованих випадків ЗВ). Стратифіковане ВР становило 0,64 (95 % ДІ: 0,43; 0,97; $p = 0,0338$), при цьому зафіксовано 42 випадки смерті в групі Inavo+Palbo+Fulv і 55 — у групі Pbo+Palbo+Fulv. За критерієм дострокового завершення дослідження в межах проміжного аналізу ($p \leq 0,0098$), статистичної значущості не досягнуто. Однак проміжний аналіз ЗВ наполегливо підтверджує первинну кінцеву точку, а крива Каплана-Меєра для ЗВ додатково вказує на користь лікування. <p>ЧОВ у групі Inavo+Palbo+Fulv була більш ніж удвічі вищою (58,4 %) порівняно з групою Pbo+Palbo+Fulv (25,0 %). Серед пацієнтів, які досягли об'єктивної відповіді медіана ТВ була довшою в групі Inavo+Palbo+Fulv (18,4 місяця) порівняно з</p>

	<p>групою Pbo+Palbo+Fulv (9,6 місяця). Клінічно значуще збільшення також зафіксовано для інших кінцевих точок, пов'язаних із пухлиною (НЗВ і ЧКЕ).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Медіана ЧДПП найсильнішого болю за шкалою BPI-SF була довшою в групі Inavo+Palbo+Fulv (30,9 місяця) порівняно з групою Pbo+Palbo+Fulv (18,1 місяця), що вказує на те, що пацієнти, які отримували інаволісиб, мали довший період без посилення інтенсивності болю. – Медіана ЧДПП становила 23,7 і 22,7 місяця для фізичного функціонування, 25,7 і 24,2 місяця для рольового функціонування та 29,0 і 27,4 місяця для ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL), відповідно до оцінки за шкалами EORTC QLQ-C30 та ЗСЗ/ЯЖ відповідно в групах Inavo+Palbo+Fulv і Pbo+Palbo+Fulv, що вказує на те, що в пацієнтів в обох групах повсякденне функціонування та HRQoL підтримувалося протягом подібного періоду під час лікування. <p><u>Результати оцінки фармакокінетики</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Концентрації палбоциклібу в плазмі до введення дози та за 3 год після введення дози були подібними при одночасному застосуванні з інаволісибом (Inavo+Palbo+Fulv) або без нього (Pbo+Palbo+Fulv). – Концентрації фулвестранту в плазмі до введення дози та за 3 год після введення дози також були подібними при одночасному застосуванні з інаволісибом або без нього. – Після введення дози 9 мг в пацієнтів з Китаю максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) інаволісибу в рівноважному стані становила 104 нг/мл, площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до 24 год (AUC_{0-24hr}) — 962 нг*год/мл, а мінімальна концентрація в плазмі крові (C_{min}) — 17,4 нг/мл. Після введення дози 9 мг один раз на добу спостерігалось приблизно в 1,45 раза більше накопичення препарату в організмі згідно з оцінкою на основі індивідуальних експозицій ($AUC_{0-24год}$) на день 15 циклу 1 порівняно з днем 1 циклу 1. <p><u>Вплив пандемії COVID-19</u></p> <p>Вплив пандемії COVID-19 на цілісність даних первинного аналізу дослідження оцінено як незначний.</p> <p><u>Вплив українсько-російського конфлікту</u></p> <p>Вплив українсько-російського конфлікту на дослідження було оцінено як незначний.</p>
21. Результати безпеки	<p>Інаволісиб у комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом у пацієнтів з ГР-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> продемонстрував контрольований профіль безпеки та переносимості, що підтверджується високою медіанною відносною інтенсивністю дози інаволісибу та низьким рівнем припинення лікування комбінацією Inavo+Palbo+Fulv. Профіль безпеки комбінації Inavo+Palbo+Fulv був узгоджений із відомими</p>

профілями безпеки кожного окремого препарату та з природою первинного захворювання. Нових сигналів з безпеки не виявлено. Додавання інаволісибу не призвело до підвищення навантаження лікування для пацієнтів, про що свідчить те, що більшість пацієнтів в обох групах повідомляли про помірний або нижчий рівень окремих симптомів згідно з PRO-CTCAE та загального занепокоєння з приводу побічних ефектів лікування. Нижче підсумовано загальні результати безпеки.

– Додавання інаволісибу не зменшило інтенсивність дози палбоциклібу та фулвестранту (поточний стандарт лікування). Загалом потрійна комбінація показала високу переносимість.

– Більшість пацієнтів у обох групах лікування (98,8 % у групі Inavo+Palbo+Fulv порівняно з 100,0 % у групі Pbo+Palbo+Fulv) повідомили принаймні про одне ПЯ. Хоча між групами лікування спостерігалися певні відмінності щодо окремих ПЯ, частота та ступінь тяжкості цих випадків відповідали очікуваному профілю безпеки інаволісибу та відповідним профілям безпеки палбоциклібу та фулвестранту. Найпоширенішими ПЯ будь-якого ступеня (≥ 40 % пацієнтів у будь-якій групі) були нейтропенія (54,3 % порівняно з 54,9 %), гіперглікемія (53,7 % порівняно з 7,4 %) і діарея (48,1 % порівняно з 16,0 %).

– Частота ПЯ 3–4 ступеня тяжкості за найвищим ступенем тяжкості була порівнянною між групами Inavo+Palbo+Fulv (85,8 %) і Pbo+Palbo+Fulv (82,1 %). Частоти були зумовлені ПЯ 3–4 ступеня у вигляді нейтропенії (47,5 % порівняно з 48,1 %) і зниження кількості нейтрофілів (34,6 % порівняно з 32,7 %).

– ПЯ 5 ступеня були зафіксовані в 6 пацієнтів (3,7 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv та у 2 пацієнтів (1,2 %) у групі Pbo+Palbo+Fulv. Жодне з цих ПЯ 5 ступеня не було визнано дослідником як пов'язане із будь-яким досліджуваним препаратом, і жодне ПЯ 5 ступеня за терміном переважного використання (ТПВ) Медичного словника термінів нормативно-правової діяльності (MedDRA) не було зареєстровано більше ніж в одного пацієнта в будь-якій групі.

– Частка пацієнтів із серйозним ПЯ (СПЯ) була чисельно вищою в групі Inavo+Palbo+Fulv (24,1 %) порівняно з групою Pbo+Palbo+Fulv (10,5 %). СПЯ були розподілені за багатьма ТПВ й жодне СПЯ не зустрічалось з різницею ≥ 2 % між групами лікування.

– Частка пацієнтів, які мали ПЯ, що призвели до припинення застосування будь-якого досліджуваного препарату, загалом була низькою в обох групах, що свідчить про контрольованість ПЯ та високу переносимість інаволісибу в комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом. Чисельно вища частка пацієнтів у групі Inavo+Palbo+Fulv (11 пацієнтів [6,8 %]) порівняно з групою Pbo+Palbo+Fulv (1 пацієнт [0,6 %]) мала ПЯ, які призвели до припинення застосування будь-якого досліджуваного препарату.

Єдиним ТПВ, який призвів до припинення лікування у ≥ 2 пацієнтів у будь-якій групі, була гіперглікемія в групі Inavo+Palbo+Fulv (2 пацієнти [1,2 %]).

– Чисельно вища частка пацієнтів у групі Inavo+Palbo+Fulv порівняно з групою Pbo+Palbo+Fulv мала ПЯ, що призвели до зниження дози (43,8 % порівняно з 31,5 %) або переривання лікування (80,9 % порівняно з 65,4 %) будь-якого досліджуваного препарату. Найпоширенішим ТПВ, що призвів до зниження дози (2,5 %) або переривання лікування (27,8 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv, була гіперглікемія.

– Порівнянна частка пацієнтів повідомила про виникнення окремих ПЯ (з огляду на відомий та оновлений профіль безпеки інаволісибу та визначені протоколом побічні явища, що становлять особливий інтерес [ПЯОІ]) у групі Inavo+Palbo+Fulv (96,9 %) і Pbo+Palbo+Fulv (96,3 %). Більшість окремих ПЯ були 1 або 2 ступеня тяжкості, за винятком нейтропенії, ПЯ 3–4 ступеня якої були зафіксовані в 130 пацієнтів (80,2 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv і у 127 пацієнтів (78,4 %) у групі Pbo+Palbo+Fulv. У жодній з груп не було зареєстровано окремих ПЯ 5 ступеня.

– Серед пацієнтів, які отримували інаволісиб і мали ключові окремі ПЯ — гіперглікемію, діарею, висип або стоматит і запалення слизової оболонки — медіана часу до першої появи становила: 7 днів (діапазон: 2,0–955,0 дня) для гіперглікемії, 15 днів (діапазон: 2,0–602,0) для діареї, 29 днів (діапазон: 1,0–952,0) для висипу та 13 днів (діапазон: 1,0–610,0) для стоматиту і запалення слизової.

– Частота вперше виявлених ключових окремих ПЯ — гіперглікемії, діареї та стоматиту та запалення слизової оболонки — була найвищою відповідно через 2, 1 та 3 місяці; чіткої тенденції щодо висипу не спостерігалось.

– Частки пацієнтів з окремими ПЯ будь-якого ступеня тяжкості нейтропенії (88,9 % Inavo+Palbo+Fulv порівняно з 90,7 % Pbo+Palbo+Fulv), тромбоцитопенії (48,1 % порівняно з 45,1 %) та пневмоніту (1,9 % порівняно з 0,6 %) були подібними між групами. Частка пацієнтів з ПЯ 3–4 ступеня тяжкості тромбоцитопенії (14,2 % порівняно з 4,3 %) та анемії 3 ступеня (6,2 % порівняно з 1,9 %) була чисельно вищою в групі Inavo+Palbo+Fulv, однак ці випадки переважно становили відхилення від норми результатів лабораторних аналізів і не були пов'язані з епізодами кровотечі або припиненням лікування досліджуваним препаратом.

– У більшості пацієнтів, які мали окреме ПЯ у вигляді гіперглікемії (відомої, пов'язаної з механізмом дії препарату, зворотної токсичності, асоційованої з інгібуванням сигнального шляху PI3K) у групі Inavo+Palbo+Fulv, ці ПЯ були 1 (16,0 %) або 2 ступеня тяжкості (37,0 %); усі випадки були несерйозними та

контрольованими за допомогою пероральних антигіперглікемічних засобів, зниження дози (2,5 %) або переривання лікування (27,8 %) у всіх пацієнтів, включно з пацієнтами з переддіабетом у групі Inavo+Palbo+Fulv. ПЯ у вигляді гіперглікемії 3 ступеня тяжкості були зареєстровані в 9 пацієнтів (5,6 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv; ПЯ 4 або 5 ступеня не зареєстровано в жодній групі.

– Більшість випадків гіперглікемії в групі Inavo+Palbo+Fulv були зворотними — лише у 2 пацієнтів (1,2 %) лікування було припинено через ПЯ гіперглікемії та цукрового діабету. На момент ССОД у більшості пацієнтів, які отримували інаволісіб і мали гіперглікемію (75 із 95 пацієнтів, 78,9 %), відбулося припинення принаймні одного епізоду гіперглікемії. Зазначимо, що деякі пацієнти розпочали терапію незадовго до ССОД і перебували в межах очікуваного вікна виникнення ПЯ гіперглікемії.

– Більшість пацієнтів, які мали окреме ПЯ у вигляді діареї, мали випадки 1 (27,8 %) або 2 ступеня тяжкості (16,7 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv, причому загалом діарею будь-якого ступеня частіше спостерігали в групі Inavo+Palbo+Fulv (48,1 %) порівняно з групою Pbo+Palbo+Fulv (16,0 %). Двоє пацієнтів (1,2 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv мали СПЯ діареї, обидва — 3 ступеня, з одужанням/відновленням на момент ССОД. Жоден пацієнт не мав випадків діареї 4 або 5 ступеня тяжкості, і жоден випадок не призвів до припинення застосування будь-якого препарату в жодній групі. Випадки діареї призвели до зниження дози у 2 пацієнтів (1,2 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv і жодного — в групі Pbo+Palbo+Fulv, а також до переривання лікування у 12 пацієнтів (7,4 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv і 1 пацієнта (0,6 %) у групі Pbo+Palbo+Fulv.

– Усі пацієнти, які мали окреме ПЯ у вигляді висипу, мали випадки 1 (Inavo+Palbo+Fulv: 21,0 % і Pbo+Palbo+Fulv: 15,4 %) або 2 ступеня тяжкості (4,3 % і 1,9 %). Випадків 3 або 4 ступеня не було; жоден випадок висипу не призвів до припинення лікування жодним препаратом, і жоден пацієнт не мав СПЯ висипу в ході дослідження в жодній групі. Випадки висипу призвели до зниження дози в 1 пацієнта (0,6 %) в групі Inavo+Palbo+Fulv і 2 пацієнтів (1,2 %) у групі Pbo+Palbo+Fulv, а також до переривання лікування в 3 пацієнтів (1,9 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv і 2 пацієнтів (1,2 %) у групі Pbo+Palbo+Fulv.

– Більшість пацієнтів, які мали окремі ПЯ у вигляді стоматиту та запалення слизової оболонки, мали випадки 1 (32,1 %) або 2 ступеня тяжкості (13,6 %) в групі Inavo+Palbo+Fulv. Випадки стоматиту та запалення слизової оболонки 3 ступеня тяжкості були зафіксовані лише в групі Inavo+Palbo+Fulv (9 пацієнтів [5,6 %]); випадків 4 або 5 ступеня або СПЯ в жодній групі не зареєстровано. Випадки стоматиту та запалення слизової

	<p>оболонки призвели до припинення лікування в 1 пацієнта (0,6 %) в групі Inavo+Palbo+Fulv і жодного — в групі Pbo+Palbo+Fulv, зниження дози — в 6 пацієнтів (3,7 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv та 1 пацієнта (0,6 %) в групі Pbo+Palbo+Fulv, а також до переривання лікування — в 19 пацієнтів (11,7 %) у групі Inavo+Palbo+Fulv і 3 пацієнтів (1,9 %) у групі Pbo+Palbo+Fulv.</p> <p>– У жодній групі не зареєстровано випадків коліту, що виник після початку лікування.</p> <p>– Усі пацієнти, які мали окреме ПЯ у вигляді очної токсичності, мали випадки 1 (Inavo+Palbo+Fulv: 17,9 % і Pbo+Palbo+Fulv: 11,7 %) або 2 ступеня тяжкості (4,3 % і 1,2 %); найпоширенішим ТПВ був синдром сухого ока. Випадків 3 або 4 ступеня, СПЯ або припинення лікування, зниження дози або переривання лікування жодного препарату через очну токсичність у жодній групі не було.</p> <p>– Усі пацієнти, які мали окреме ПЯ у вигляді пневмоніту, мали випадки 1 ступеня (Inavo+Palbo+Fulv: 2 пацієнти [1,2 %], Pbo+Palbo+Fulv: 0 пацієнтів [0 %]) або 2 ступеня (1 пацієнт [0,6 %] та 1 пацієнт [0,6 %]). Випадків 3 або 4 ступеня, СПЯ або припинення лікування або зниження дози внаслідок пневмоніту в жодній групі не було. Частота переривання лікування була порівнянною між групами (по 1 пацієнту [0,6 %] в кожній групі).</p> <p>– Більшість пацієнтів в обох групах повідомили, що рівень окремих симптомів за оцінкою PRO-CTCAE та загальний дискомфорт унаслідок побічних ефектів лікування були помірними або меншими, що свідчить про те, що пацієнти, які отримували інаволісіб, не відчували додаткового навантаження лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>– При медіані подальшого спостереження 21,3 місяця первинна кінцева точка була досягнута: зафіксовано статистично значуще та клінічно значуще покращення ВБП за оцінкою дослідника (стратифіковане ВР = 0,43; 95 % ДІ: 0,32–0,59; $p < 0,0001$), з підвищенням медіани ВБП із 7,3 місяця в групі Pbo+Palbo+Fulv до 15 місяців у групі Inavo+Palbo+Fulv. Результати аналізу чутливості, наприклад, ВБП за оцінкою НЦОСР, узгоджувалися з основним аналізом ВБП за оцінкою дослідника. Стабільні переваги лікування за ВБП спостерігалися в заздалегідь визначених підгрупах пацієнтів і підтверджувалися вторинними кінцевими точками, такими як ЧОВ, НЗВ, ТВ та ЧКЕ.</p> <p>– Під час запланованого проміжного аналізу за ключовою вторинною кінцевою точкою ЗВ зафіксовано 97 випадків (63 % запланованих випадків ЗВ). Стратифіковане ВР становило 0,64 (95 % ДІ: 0,43; 0,97; $p = 0,0338$), при цьому зафіксовано 42 випадки смерті в групі Inavo+Palbo+Fulv і 55 — у групі Pbo+Palbo+Fulv. За критерієм дострокового завершення дослідження в межах проміжного аналізу ($p \leq 0,0098$), статистичної значущості не досягнуто. Однак проміжний аналіз</p>

ЗВ наполегливо підтверджує первинну кінцеву точку, а крива Каплана-Меєра для ЗВ вказує на користь лікування.

– У пацієнтів, які отримували Inavo+Palbo+Fulv, спостерігалось подовження медіани часу до посилення інтенсивності болю та збереження повсякденного функціонування та HRQoL протягом лікування.

– Комбінація інаволісибу з палбоциклібом і фулвестрантом у пацієнтів із ГР-позитивним, HER2-негативним, місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена *PIK3CA* продемонструвала контрольований профіль безпеки та переносимості. Це підтверджувалося високою медіанною відносною інтенсивністю дози інаволісибу та низькою частотою припинення лікування. Профіль безпеки комбінації Inavo+Palbo+Fulv був узгоджений із відомими профілями безпеки кожного окремого препарату та з природою первинного захворювання. Нових сигналів з безпеки не виявлено.

– Додавання інаволісибу не призвело до підвищення навантаження лікування для пацієнтів, про що свідчить те, що більшість пацієнтів в обох групах повідомляли про помірний або нижчий рівень окремих симптомів згідно з PRO-CTCAE та загального занепокоєння з приводу побічних ефектів лікування.

– Одночасне застосування інаволісибу не впливало на фармакокінетику палбоциклібу або фулвестранту.

– Загалом, сукупність даних дослідження WO41554 свідчить, що додавання інаволісибу до палбоциклібу та фулвестранту має істотно сприятливе співвідношення користь/ризик у пацієнтів із ГР-позитивним, HER2-негативним, місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена *PIK3CA*, у яких відзначено прогресування під час або протягом 12 місяців після завершення ад'ювантної гормональної терапії.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази I з підвищенням дози для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату GDC-0077 як монотерапії в пацієнтів з місцево поширеними або метастатичними солідними пухлинами з мутацією гена <i>PIK3CA</i> , а також у комбінації з гормональною та таргетною терапією в пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> Кодований номер клінічного випробування: GO39374
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата зарахування першого пацієнта: 13.12.2016 Дата припинення збору даних для проміжного аналізу: 27.03.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Франція, Іспанія, Велика Британія, Канада.
9. Кількість досліджуваних	запланована: Під час етапу з підвищенням дози (стадія I: групи А, В, С) планувалося залучити приблизно 57–96 пацієнтів. Під час додаткового етапу (стадія II) планувалося залучити приблизно 160 пацієнтів, із загальною очікуваною кількістю учасників до приблизно 256 осіб. фактична: Загалом у групи А–F було включено 191 пацієнта. Повна вибірка пацієнтів для аналізу становила 191 пацієнта. У вибірку для аналізу безпеки увійшло 190 пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу будь-якого досліджуваного лікування. Вибірка для аналізу безпеки з наявністю вимірюваного захворювання складалася зі 162 пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування та мали вимірюване захворювання відповідно до Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1 на вихідному рівні.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Мета оцінки безпеки (основна мета дослідження)

– Оцінити безпеку та переносимість інаволісибу, який застосовується як монотерапія (стадія I) або в комбінації з палбоциклібом і летрозолом (стадії I та II), летрозолом (стадії I та II), фулвестрантом (стадія II), палбоциклібом і фулвестрантом (стадія II), палбоциклібом, фулвестрантом і метформіном (стадія II) або трастузумабом і пертузумабом (стадія II), включаючи оцінку максимальної переносимої дози (МПД, або максимальної введеної дози — МВД) та характеристику дозолімітуючих токсичностей (ДЛТ) для визначення рекомендованої дози для дослідження фази II (RP2D)

Цілі оцінки фармакокінетики

– Охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль інаволісибу як монотерапії (стадія I) або в комбінації з палбоциклібом і летрозолом (стадії I та II), летрозолом (стадії I та II), фулвестрантом (стадія II), палбоциклібом і фулвестрантом (стадія II), палбоциклібом, фулвестрантом і метформіном (стадія II) або трастузумабом і пертузумабом (стадія II)

Пошукові цілі оцінки фармакокінетики

– Охарактеризувати метаболіти інаволісибу
– Оцінити потенційну залежність між експозицією препарату та показниками безпеки й активності інаволісибу
– Вивчити вплив вживання їжі на фармакокінетику інаволісибу
– Оцінити потенційні фармакокінетичні взаємодії між інаволісибом і палбоциклібом, летрозолом, фулвестрантом, трастузумабом або пертузумабом

Цілі оцінки активності препарату

– Провести попередню оцінку протипухлинної активності інаволісибу, що застосовується як монотерапія або в комбінації з палбоциклібом і летрозолом, летрозолом, фулвестрантом, палбоциклібом і фулвестрантом, або палбоциклібом, фулвестрантом і метформіном у пацієнтів із місцево поширеним або метастатичним гормон-рецептор (ГР)-позитивним/HER2-негативним раком молочної залози з мутацією гена *PIK3CA*
– Провести попередню оцінку протипухлинної активності інаволісибу в комбінації з трастузумабом і пертузумабом у пацієнтів із місцево поширеним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози з мутацією гена *PIK3CA*
– Оцінити зміни захоплення 18F-фтордезоксиглюкози (ФДГ) пухлинною тканиною за даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ)

Пошукова ціль оцінки біомаркерів

– Визначити біомаркери, що є прогностичними для відповіді на лікування інаволісибом (тобто прогностичні біомаркери); пов'язані з прогресуванням до тяжчого перебігу захворювання (прогностичні біомаркери); асоційовані з набутою резистентністю до інаволісибу; пов'язані з вірогідністю розвитку побічних явищ; можуть слугувати

	<p>доказом активності інаволісибу (фармакодинамічні біомаркери); можуть розширити наукові знання та розуміння біології захворювання</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження GO39374 — це відкрите, дослідження фази I з підвищенням дози для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики інаволісибу як монотерапії в пацієнтів з місцево поширеними або метастатичними солідними пухлинами з мутацією гена <i>PIK3CA</i>, а також у комбінації з гормональною та таргетною терапією в пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>.</p> <p>Пацієнти були зараховані у дві стадії дослідження: стадію підвищення дози (стадія I) та додаткову стадію (стадія II). Пацієнтам було призначено одну із семи схем лікування: монотерапія інаволісибом (група A), інаволісиб у комбінації з палбоциклібом і летрозолом (група B), інаволісиб у комбінації з летрозолом (група C), інаволісиб у комбінації з фулвестрантом (група D), інаволісиб у комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом (група E), інаволісиб у комбінації з палбоциклібом, фулвестрантом і метформіном (група F), інаволісиб у комбінації з трастузумабом і пертузумабом (а також летрозолом або фулвестрантом у разі потреби) (група G). Цей проміжний звіт про клінічне випробування (CSR) не містить результатів для групи G, оскільки популяція пацієнтів у групі G відрізняється від популяцій у групах A–F і не є релевантною до цього звіту.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У це дослідження були включені пацієнти з прогресивними або метастатичними солідними пухлинами з мутацією гена <i>PIK3CA</i> (група A) та пацієнти з ГР-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> (групи B–F).</p> <p>Основні критерії участі в дослідженні:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Наявність оцінюваного або вимірюваного захворювання згідно з критеріями RECIST версії 1.1 (крім групи D). – Функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1. – Відсутність метастатичного раку молочної залози. – Відсутність цукрового діабету 1 типу; відсутність цукрового діабету 2 типу, що потребує антигіперглікемічного лікування. – Відсутність відомих і нелікованих або активних метастазів у центральну нервову систему (ЦНС) (що прогресують або потребують застосування протисудомної терапії чи кортикостероїдів для контролю симптомів). – Пацієнти з анамнезом пролікованих метастазів у ЦНС могли бути включені в дослідження за умови дотримання визначених критеріїв. – Відсутність протипухлинної хіміотерапії, імунотерапії або біологічної терапії протягом 3 тижнів перед початком лікування у дослідженні, або гормональної терапії (наприклад, тамоксифен,

	<p>летрозол, анастрозол, екземестан, фулвестрант) — протягом 2 тижнів до початку лікування, з певними винятками.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Інше злоякісне новоутворення в анамнезі протягом 5 років перед скринінгом, за винятком належно пролікованої карциноми <i>in situ</i> шийки матки, немеланомного раку шкіри або раку тіла матки I стадії. – Відсутність інших супутніх захворювань, активних або неконтрольованих порушень функції дихання чи метаболізму, результатів фізикального обстеження або лабораторних аналізів, що могли б викликати обґрунтовану підозру на стан, при якому протипоказане застосування досліджуваного препарату, який міг би вплинути на інтерпретацію результатів дослідження або наражав пацієнта на підвищений ризик ускладнень лікування.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Інаволісіб: Під час стадії I в групі A початкова доза інаволісибу становила 6 мг перорально один раз на добу (п/о 1 р/д). Щоденне застосування інаволісибу розпочиналося з дня 8 циклу I. Тривалість циклу I становила 35 днів; усі наступні цикли (цикли ≥ 2) тривали 28 днів.</p> <p>У когортах бекфілінгу (<i>Примітка перекладача: бекфілінг — це практика залучення додаткових пацієнтів до лікування нижчими дозами, які були вивчені та визнані безпечними, після заповнення поточної когорти для підвищення дози. Метою поповнення є збір більшої кількості даних про безпеку та ефективність нижчих доз.</i> Джерело: https://bmcmredsmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-024-02398-w) групи A, а також у групах B і C під час стадії I та в групах B, C, D та E під час стадії II щоденне застосування інаволісибу розпочиналося з дня 1 циклу I, а тривалість кожного циклу (цикли ≥ 1) становила 28 днів. Пацієнти в групі F розпочинали приймати інаволісіб з дня 15 циклу I; у наступних циклах (цикли ≥ 2) інаволісіб приймався щодня в дні 1–28.</p> <p>Палбоцикліб: Пацієнти отримували дозу, рекомендовану за інструкцією, - 125 мг п/о 1 р/д в дні 1–21 кожного 28-денного циклу.</p> <p>Летрозол: Пацієнти отримували летрозол у дозі 2.5 мг перорально 1 р/д в дні 1–28 протягом усього дослідження.</p> <p>Фулвестрант: Пацієнти отримували фулвестрант у дозі 500 мг, який вводився внутрішньом'язово в сідничну ділянку повільно (1–2 хвилини на ін'єкцію) у вигляді двох ін'єкцій по 5 мл (по одній у кожену сідницю) у клініці у дні 1 та 15 циклу I. У наступних циклах фулвестрант вводився, як описано вище, в клініці в день 1 кожного циклу або приблизно кожні 4 тижні. Пацієнти, які отримували фулвестрант протягом 4 тижнів до початку досліджуваного лікування, продовжували отримувати дозу 500 мг у день 1 кожного циклу, починаючи з циклу I.</p> <p>Метформін: Пацієнти отримували метформін у добовій дозі 500 мг п/о, починаючи з дня 1 циклу I, із поступовим збільшенням дози на 500 мг кожні 3 дні (± 2 дні) за умови переносимості до максимальної добової дози 2000 мг до дня 15 циклу I.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Супутні препарати, не пов'язані з раком молочної залози (призначені до вихідного рівня дослідження)</p> <p>Загалом 179 пацієнтів (93,7 %) отримували принаймні один препарат, призначений до вихідного рівня дослідження. Найпоширенішими класами препаратів (≥ 20 % усіх пацієнтів) були:</p> <ul style="list-style-type: none"> – анальгетики — 114 пацієнтів (59,7 %) – вітаміни — 85 пацієнтів (44,5 %) – психолептики — 85 пацієнтів (44,5 %) – мінеральні добавки — 78 пацієнтів (40,8 %) – засоби для місцевого застосування, що використовуються при болю в суглобах і м'язах — 69 пацієнтів (36,1 %) – засоби для лікування кислотозалежних захворювань ШКТ — 67 пацієнтів (35,1 %) – офтальмологічні препарати — 61 пацієнт (31,9 %) – інші дерматологічні засоби — 58 пацієнтів (30,4 %) – засоби для лікування захворювань кісткової тканини — 57 пацієнтів (29,8 %) – протизапальні та протиревматичні препарати — 56 пацієнтів (29,3 %) – протиепілептичні засоби — 53 пацієнти (27,7 %) – інші гінекологічні препарати — 47 пацієнтів (24,6 %) – стоматологічні препарати — 44 пацієнти (23,0 %) – психоаналептики — 42 пацієнти (22,0 %) – засоби для лікування захворювань горла — 41 пацієнт (21,5 %) – проносні засоби — 39 пацієнтів (20,4 %)
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> – Концентрація інаволісибу в плазмі крові при застосуванні як у вигляді монотерапії (стадія I), так і в комбінації з палбоциклібом і летрозолом (стадії I та II), летрозолом (стадії I та II), фулвестрантом (стадія II), палбоциклібом і фулвестрантом (стадія II), палбоциклібом, фулвестрантом і метформіном (стадія II) або трастузумабом і пертузумабом (стадія II) у визначені моменти часу. Визначалися відповідні фармакокінетичні (ФК) параметри: <ul style="list-style-type: none"> – площа під кривою «концентрація — час» (AUC); – період напіввиведення ($t_{1/2}$); – максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}); – мінімальна концентрація в плазмі крові (C_{min}); – додаткові ФК-параметри плазми в разі потреби – концентрація інаволісибу в сечі у визначені моменти часу. Визначення частки виведення із сечею та ниркового кліренсу (CL_r) – профілювання метаболітів інаволісибу в плазмі та сечі; – залежність між концентрацією в плазмі або ФК-параметрами інаволісибу та кінцевими точками безпеки; – залежність між концентрацією в плазмі або ФК-параметрами інаволісибу та кінцевими точками активності препарату;

- залежність між концентрацією в плазмі або ФК-параметрами інаволісибу в разі приймання під час їди та натще — оцінювався в групі комбінаційної терапії з фулвестрантом (група D);
- порівняння концентрацій у плазмі або ФК-параметрів інаволісибу в комбінації з палбоциклібом, летрозолом, фулвестрантом, трастузумабом або пертузумабом — порівняно з монотерапією інаволісибом;
- порівняння концентрацій у плазмі/сироватці або ФК-параметрів палбоциклібу, летрозолу, фулвестранту, трастузумабу або пертузумабу в комбінації з інаволісибом із наявними історичними значеннями;
- об'єктивна відповідь — визначається як повна або часткова відповідь, підтверджена принаймні двічі з інтервалом ≥ 4 тижні, згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1;
- тривалість відповіді (ТВ) — від моменту першої задокументованої об'єктивної відповіді до прогресування захворювання (ПЗ), згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1 або смерті, залежно від того, що настало відбудеться раніше;
- частота клінічної ефективності (ЧКЕ) — частка пацієнтів із повною або частковою відповіддю та/або стабілізацією захворювання (СЗ) (неповна відповідь/відсутність прогресування для пацієнтів із невимірюваним захворюванням на вихідному рівні), яка тривала ≥ 24 тижні, підтвердженими згідно з оцінкою за критеріями RECIST версії 1.1
- виживаність без прогресування (ВБП) — час від першого введення досліджуваного лікування (день 1) до прогресування захворювання або смерті, згідно з оцінкою дослідника за критеріями RECIST версії 1.1 або смерті, залежно від того, що настало відбудеться раніше;
- зміна максимального стандартного показника накопичення (SUV) в пухлинних вогнищах на ПЕТ від вихідного рівня (≤ 14 днів до дня 1 циклу 1) до приблизно 2-го тижня лікування інаволісибом
- кореляція ефективності з молекулярними маркерами, пов'язаними з механізмом дії інаволісибу, зокрема такими:
 - альтерації в ДНК та РНК (мутації в ДНК, рівні експресії РНК, кількість копій ДНК, експресія білків);
 - біомаркери пухлинної тканини, включно з PTEN;
 - оцінка біомаркерів (наприклад, *PIK3CA*) у циркулюючій пухлинній ДНК (цпДНК) з периферичної крові, а також додаткові мутації, характерні для певного типу пухлини (наприклад, ESR1);
 - модуляція сигнального шляху PI3K (наприклад, p-S6) та пов'язаних із ним біологічних процесів (наприклад, Ki67) — за результатами аналізу біоптатів до та під час лікування;

	<ul style="list-style-type: none"> – біомаркерне профілювання біоптатів, отриманих при прогресуванні захворювання, для виявлення механізмів резистентності до інаволісибу; – зв'язок між біомаркерами в крові та тканинах (включно з гермінальними й соматичними мутаціями) та безпекою, ФК, активністю або іншими біомаркерними кінцевими точками
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> – Частота виникнення та характеристика ДЛТ – Частота, тип і ступінь тяжкості побічних явищ (ПЯ), класифікованих відповідно до Загальних критеріїв термінології для позначення побічних явищ Національного інституту раку, США (NCI), версія 4.0 – Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня – Зміни результатів цільових клінічних лабораторних аналізів від вихідного рівня, включно з ЕКГ
18. Статистичні методи	<p>Описові статистичні дані було наведено за рівнем призначеної дози та когортами.</p> <p>Виживаність без прогресування (ВБП) була підсумована за методом Каплана-Меєра.</p> <p>Аналіз для пошукової мети щодо біомаркерів має описовий та пошуковий характер. Тенденції та варіабельність було підсумовано із зазначенням довірчих інтервалів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Повна вибірка пацієнтів для аналізу (FAS) включала 190 жінок (99,5 %) з раком молочної залози та одного чоловіка (0,5 %) з колоректальним раком (у стадії I, група A). Медіанний вік пацієнтів становив 59 років. Більшість учасників самоідентифікували себе як представники європеїдної раси (72,8 %). Медіанна маса тіла пацієнтів становила 66 кг. Вихідний функціональний статус за шкалою ECOG становив 0 у 57,1 % учасників та 1 у 42,9 % учасників. Більшість пацієнтів (60,7 %) не мали анамнезу вживання тютюну.</p>
20. Результати ефективності	<p>Результати оцінки ефективності (активності препарату)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Серед 162 пацієнтів із вимірюваним захворюванням, які отримали принаймні одну дозу будь-якого досліджуваного лікування, загальна частота об'єктивної відповіді (ЧОВ)(підтверджена повна відповідь (ПВ) або часткова відповідь (ЧВ)) за оцінкою дослідника відповідно до критеріїв RECIST версії 1.1 становила 26,5 % (43 пацієнти з відповіддю на лікування). Один пацієнт мав підтверджену ПВ; решта — підтверджену ЧВ. – Серед пацієнтів із підтвердженою відповіддю на лікування та вимірюваним захворюванням, медіана тривалості відповіді (ТВ) становила 12,5 місяця. – Серед цих 162 пацієнтів із вимірюваним захворюванням частота найкращої об'єктивної відповіді (НОВ) (непідтверджена ПВ або ЧВ) за оцінкою дослідника відповідно до критеріїв RECIST версії 1.1 становила 32,7 % (53 пацієнти з відповіддю на лікування). Один пацієнт мав ПВ; решта — ЧВ.

– Серед цих пацієнтів у вибірці для аналізу безпеки (незалежно від наявності вимірюваного захворювання), частота клінічної ефективності (ЧКЕ; підтверджена ПВ, ЧВ та/або СЗ або не-ПВ/не-ПЗ за критеріями RECIST версії 1.1 тривалістю ≥ 24 тижнів) за оцінкою дослідника становила 52,6 % (100 із 190 пацієнтів).

– У вибірці для аналізу безпеки (незалежно від наявності вимірюваного захворювання) медіана ВБП за оцінкою дослідника згідно з критеріями RECIST версії 1.1 становила 9,1 місяця (95 % ДІ: 7,1–11,0), при цьому 147 пацієнтів (77,4 %) мали випадок прогресування захворювання або смерті.

Результати оцінки фармакокінетики

– Час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) інаволісибу становив приблизно 3 години (медіана) як після одноразової дози, так і в рівноважному стані.

– Середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) за різних рівнів дози після одноразового введення становив приблизно 16 годин (діапазон: 9–33 години).

– При дозуванні 9 мг 1 р/д спостерігалось приблизно вдвічі більше накопичення в організмі, на основі індивідуальних експозицій на 15-й день порівняно з 1-м днем ($AUC_{0-24 год}$). Це накопичення відповідає спостережуваному $t_{1/2}$ та частоті дозування, і свідчить про відсутність часової залежності фармакокінетики.

– Обмежені дані щодо монотерапії вказують на пропорційність дозі в межах досліджуваного діапазону доз (6–12 мг) для C_{max} і AUC з моменту введення до 24 год (AUC_{0-24}) одноразової дози та AUC_{0-24} в рівноважному стані; однак для C_{max} в рівноважному стані дані вказують на непропорційність.

– Попередні результати вказують на те, що нормалізовані за дозою AUC_{0-24} та C_{min} у рівноважному стані є подібними між монотерапією та комбінаціями (з палбоциклібом, фулвестрантом або летрозолом). Це свідчить про відсутність взаємодій лікарських засобів (ВЛЗ), де інаволісиб виступає як препарат-об'єкт.

– Дані щодо ФК палбоциклібу в комбінації з інаволісибом порівняно з історичними даними щодо монотерапії палбоциклібом не виявили впливу інаволісибу на ФК палбоциклібу.

– C_{min} фулвестранту в комбінації з інаволісибом була подібною до історичних даних, що свідчить про відсутність ВЛЗ, де фулвестрант є препаратом-об'єктом, а інаволісиб — препаратом-індуктором.

– Дані свідчать, що вживання їжі не впливав ані на швидкість, ані на ступінь всмоктування інаволісибу після одноразового чи багаторазового введення.

– Концентрації інаволісибу в плазмі в рівноважному стані в пацієнтів, які одночасно приймали інгібітор протонної помпи (ІПП), були подібними до концентрацій у пацієнтів, які не приймали ІПП, що свідчить про низький ризик ВЛЗ, де ІПП — препарат-індуктор, а інаволісиб — препарат-об'єкт.

	<p>Результати оцінки фармакодинаміки</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікування монотерапією інаволісибом або інаволісибом в комбінації з гормональною терапією (летрозол або фулвестрант), з палбоциклібом або без нього, призводило до середнього зниження експресії маркерів Ki67 (–45 %; діапазон: –100 % до +74 %), pAKT (–33 %; –76 % до +34 %) та pS6 (–41 %; –93 % до +27 %). – Розміри вибірок були надто малими для статистично значущих порівнянь між схемами лікування. – НЗВ на рівні пацієнта корелювала з глибиною зниження рівня кожного маркера; зокрема, більше відсоткове зниження спостерігалось в зразках пухлинної тканини пацієнтів, які показали часткову відповідь на досліджуване лікування, порівняно з тими, у кого НЗВ являла собою стабілізацію захворювання або прогресування захворювання. <p>Вплив пандемії COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> – Пандемія COVID-19 мали незначний вплив на проведення дослідження та збір даних.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>На момент дати припинення збору клінічних даних (CCOD — 27.03.2023) інаволісиб як у монотерапії, так і в комбінації з палбоциклібом, летрозолом, фулвестрантом і/або метформіном, загалом добре переносився, токсичність була контрольованою, а профіль ПЯ відповідав очікуваному для самого інаволісибу, відомим профілям безпеки компонентів комбінованих схем та первинному захворюванню. На момент CCOD в межах цього дослідження не було виявлено жодних нових або неочікуваних сигналів з безпеки щодо інаволісибу.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Під час стадії I в групі А двоє пацієнтів мали по одній ДЛТ кожен на рівні дози інаволісибу 12 мг 1 р/д; обидва випадки були оцінені як пов'язані з інаволісибом. Вважалася, що МПД було перевищено на рівні 12 мг, і як МПД для монотерапії інаволісибом був визначений рівень 9 мг 1 р/д. У групах В і С під час стадії I при дозі інаволісибу до 9 мг ДЛТ не реєструвалися. – Серед усіх 190 пацієнтів, які отримували лікування, 188 (98,9 %) мали щонайменше одне ПЯ будь-якого ступеня. Хоча між групами спостерігалися певні відмінності в частоті окремих ПЯ, перелік випадків, а також частота й тяжкість відповідали очікуваному профілю безпеки інаволісибу та відповідним профілям безпеки комбінованої терапії. Найпоширенішим ПЯ ($\geq 40\%$) були гіперглікемія та порушення з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання). – Серед усіх пацієнтів ПЯ 3–4 ступеня спостерігалися у 123 пацієнтів (64,7 %), з яких у 104 (54,7%) виникли випадки 3 ступеня, а 19 (10,0 %) — випадки 4 ступеня, що був найвищим зареєстрованим ступенем. Найпоширенішим ПЯ 3–4 ступеня ($\geq 10\%$) були гіперглікемія та нейтропенія. Усі випадки нейтропенії 3–4 ступеня були зафіксовані в групах, де використовувався палбоцикліб (групи В, Е, F).

– Загалом було зафіксовано 3 ПЯ 5 ступеня (гіпертрофічна кардіоміопатія, перитоніт та плевральний випіт), і жодне з них не була визнано дослідником пов'язаним з лікуванням. Крім того, повідомлено про 4 випадки смерті внаслідок прогресування захворювання.

– Загалом 85 серйозних ПЯ (СПЯ) було зареєстровано в 52 пацієнтів (27,4 %), з яких 17 СПЯ в 14 пацієнтів (7,4 %) були оцінені як пов'язані з будь-яким компонентом досліджуваного лікування (крім метформіну). У 42 із 52 пацієнтів СПЯ були 3 ступеня або нижче. Більшість СПЯ були одиничними випадками, що виникли в одного пацієнта. Сумарно 4 пацієнти (2,1 %) зазнали серйозної гіперглікемії, яка була визнана пов'язаною з інвалісидом. На момент ССОД із 85 СПЯ: 59 — повністю усунулися, 3 — усунулися з наслідками, 1 — в процесі усунення.

– ПЯ, що призвели до припинення будь-якого лікування, були зафіксовані в 7 пацієнтів (3,7 %); усі ПЯ були поодинокими випадками, що спостерігалися в одного пацієнта кожна.

– ПЯ, що призвели до зміни дози або переривання лікування, виникли в 134 пацієнтів (70,5 %). Єдиним ПЯ, яке спричинило зміну дози або переривання лікування у ≥ 20 % пацієнтів (тобто у ≥ 38 пацієнтів) була гіперглікемія (70 пацієнтів [36,8 %]).

– Окремі ПЯ визначалися відповідно до відомого та новоідентифікованого профілю безпеки інвалісиду, а також визначених у протоколі ПЯ, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ). Загалом, найпоширенішими з них (≥ 50 %) були: гіперглікемія (66,8 %), діарея (64,7 %) та нудота (56,8 %), які успішно контролювалися стандартними методами та шляхом зміни дози або переривання лікування.

– Загальна частота окремого ПЯ у вигляді гіперглікемії становила 66,8 %; більшість випадків (42,6 %) мали 1–2 ступінь тяжкості, тоді як 3–4 ступінь спостерігався у 24,2 % пацієнтів. У групі F до досліджуваного лікування включали метформін та реєстрували пацієнтів із ІМТ ≥ 30 та/або HbA1c $\geq 5,7$ % (фактори ризику гіперглікемії). Загальна частота гіперглікемії становила 70,0 %: у 25,0 % — 1–2 ступінь, у 45,0 % — 3–4 ступінь.

Загальна частота окремого ПЯ у вигляді нейтропенії становила 33,7 %, причому найвища частота була відзначена в групах, де застосовували палбоцикліб: 81,8 % у групі B, 85,0 % у групі E, 55,0 % у групі F. Крім того, всі випадки нейтропенії 3–4 ступеня спостерігалися тільки в групах, де застосовували палбоцикліб (групи B, E та F). У групах A і D, де палбоцикліб не застосовували, частота нейтропенії становила 10,0 % в обох групах.

– Профіль безпеки інвалісиду як монотерапії та в комбінації з гормональною терапією (з палбоциклібом чи без нього) був прийнятним і контрольованим.

22. Висновок (заключення)

– Інаволісиб як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з палбоциклібом, летрозолом, фулвестрантом і/або метформіном загалом добре переносився, а токсичні ефекти були контрольованими. Загалом, ПЯ відповідали очікуваному профілю безпеки інаволісибу, відомим профілям безпеки компонентів комбінованої терапії та характеру первинного захворювання. Станом на дату припинення збору клінічних даних (CCOD — 27.03.2023) у цьому дослідженні не було виявлено нових або неочікуваних сигналів з безпеки для інаволісибу.

– Рівень дози 12 мг 1 р/д було визнано таким, що перевищує МПД; натомість доза 9 мг 1 р/д була визначена як МПД для монотерапії інаволісибом.

– Серед вибірки пацієнтів, придатних для аналізу безпеки та з наявним вимірюваним захворюванням, ЧОВ (ПВ або ЧВ) становила 26,5 % (43 з 162 пацієнтів), медіана ТВ — 12,5 місяця, ЧКЕ — 52,6 % (100 з 190 пацієнтів), а медіана ВБП за оцінкою дослідника згідно з критеріями RECIST версії 1.1 — 9,1 місяця.

– У групі В (інаволісиб + палбоцикліб + летрозол) підтверджена ЧОВ становила 52 % (13 з 25 пацієнтів), медіана ТВ — 42,3 місяця, ЧКЕ — 72,7 % (24 з 33 пацієнтів), а медіана ВБП за оцінкою дослідника згідно з критеріями RECIST версії 1.1 — 23,3 місяця.

У групі Е (інаволісиб + палбоцикліб + фулвестрант) ЧОВ становила 40 % (6 з 15 пацієнтів), медіана ТВ — 11,9 місяця, ЧКЕ — 90 % (18 з 20 пацієнтів), а медіана ВБП за оцінкою дослідника згідно з критеріями RECIST версії 1.1 — 35 місяців.

У групі F (інаволісиб + палбоцикліб + фулвестрант + метформін) підтверджена ЧОВ становила 16,7 % (3 з 18 пацієнтів), медіана ТВ — 9,2 місяця. ЧКЕ — 50,0 % (10 з 20 пацієнтів), а медіана ВБП за оцінкою дослідника згідно з критеріями RECIST версії 1.1 — 10,8 місяця.

– Фармакокінетичні дані свідчать, що AUC_{0-24} інаволісибу як після одноразової дози, так і в рівноважному стані зростала пропорційно дозі в діапазоні 6–12 мг, коли інаволісиб застосовували як монотерапію. Вживання їжі не впливало на швидкість або ступінь всмоктування інаволісибу після одноразового чи багаторазового введення. Дані також свідчать про відсутність впливу інаволісибу на фармакокінетику палбоциклібу, фулвестранту або летрозолу, що вказує на відсутність ВЛЗ як у ролі препарату-індуктора, так і як препарату-об'єкта. Ризик ВЛЗ також низький у разі одночасного застосування з інгібіторами протонної помпи, де вони виступають як препарат-індуктор, а інаволісиб — як препарат-об'єкт.

– Згідно з фармакодинамічним (ФД) аналізом парних біоптатів пухлинної тканини, лікування інаволісибом як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з гормональною терапією (летрозол або фулвестрант) з палбоциклібом або без нього, призводило до зниження рівнів маркерів проліферації та активності сигнального шляху Р13К. Розміри вибірок були надто малими для статистично

значущих порівнянь між схемами лікування. НЗВ на рівні пацієнта корелювала зі ступенем зниження рівнів окремих ФД-біомаркерів.
– Вплив пандемії COVID-19 на проміжний аналіз дослідження GO39374 був оцінений як незначний, з мінімальним впливом на дані з ефективності та безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісверг, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження фази 1 для вивчення всмоктування, метаболізму, виведення та абсолютної біодоступності одноразової пероральної дози інаволісибу, міченого радіоактивним вуглецем-14 [¹⁴ C], і внутрішньовенної (в/в) індикаторної дози інаволісибу, міченого вуглецем-13 [¹³ C ₆], в одній когорті здорових добровольців; кодовий номер клінічного випробування: GP42652
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 15.03.2021 (надання першої інформованої згоди) по 14.05.2021 (останнє спостереження після дослідження)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 8 фактична: 8 У дослідження було включено 8 здорових чоловіків і жінок, які не здатні до дітонародження, в одному дослідницькому центрі з метою забезпечення участі щонайменше 6 осіб. Кількість чоловіків була обмежена до 3 осіб або менше.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • Визначити баланс мас та шляхи виведення інаволісибу після перорального введення одноразової дози 9 мг (приблизно 200 мкКі) [¹⁴C]-інаволісибу здоровим добровольцям. • Визначити абсолютну біодоступність інаволісибу після перорального введення 9 мг інаволісибу та внутрішньовенного (в/в) введення приблизно 100 мкг [¹³C₆]-інаволісибу здоровим добровольцям. Вторинні цілі дослідження:

	<ul style="list-style-type: none"> • Описати фармакокінетику (ФК) інаволісибу після одноразового перорального та в/в введення. • Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної та в/в індикаторної дози інаволісибу. • Визначити концентрації загальної радіоактивності в цільній крові, плазмі, сечі та калі. • Охарактеризувати й ідентифікувати метаболіти інаволісибу в плазмі, сечі та калі.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове, відкрите, нерандомізоване дослідження фази 1 за участю здорових добровольців. Одну капсулу з дозою 9 мг (приблизно 200 мкКі) [¹⁴C]-міченого інаволісибу вводили перорально натще, а приблизно через 3 години (час досягнення максимальної концентрації [t_{max}]) вводили одноразову 100 мкг в/в дозу [¹³C₆]-міченого інаволісибу. Потенційних здорових добровольців обстежували для встановлення відповідності критеріям участі в дослідженні впродовж 27 днів до початку дослідження (з дня -28 до дня -2). Введення дози проводилося в день 1. Запасні учасники включалися лише за необхідності, визначеної Спонсором. Зразки для аналізу збирали у визначені часові точки.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років включно, з індексом маси тіла від 18,5 до 32,0 кг/м² включно з належним станом здоров'я, що підтверджується відсутністю клінічно значущих відхилень за результатами збору медичного анамнезу, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведень, вимірювання показників життєво важливих функцій та результатами лабораторних аналізів. Чоловіки мали бути стерилізованими, жінки — не здатні до дітонародження (невагітні, не годують груддю та або після настання менопаузи, або стерилізовані хірургічним шляхом).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Учасники отримували одноразову пероральну дозу 9 мг (приблизно 200 мкКі) [¹⁴C]-інаволісибу (номер серії: ELN028964-SB-137) натще, а через 2 години 58 хвилин (приблизно 3 години [t_{max}]) — одноразову в/в дозу 100 мкг [¹³C₆]-інаволісибу (номер серії: BS2009ES01).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Не застосовується</p>
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія охоплювала будь-які рецептурні препарати, рослинні засоби, вакцини, препарати місцевої дії чи безрецептурні препарати, зокрема дієтичні добавки, прийняті учасником додатково до лікування за протоколом в будь-який час від реєстрації (день -1) до завершення дослідження.</p> <p>Учасники не мали приймати жодних інших досліджуваних препаратів протягом 5 періодів напіввиведення або 30 днів,</p>

залежно від того, що більше, до початку та протягом усього дослідження.

Також заборонялося застосування сильних індукторів або інгібіторів CYP3A за 30 днів до реєстрації (день -1) та до завершення дослідження. Учасники також повинні були утримуватися від вживання будь-яких інших рецептурних препаратів протягом періоду, що починався за 14 днів до реєстрації (день -1) і тривав до завершення дослідження, за винятком випадків, коли дослідник вважав це допустимим. Крім того, учасники повинні були утримуватися від вживання будь-яких безрецептурних препаратів (зокрема, вітамінів, мінералів, фітотерапевтичних препаратів, препаратів на основі трав і рослин), протягом періоду, що починався за 7 днів до реєстрації (день -1) й тривав до завершення дослідження, за винятком випадків, коли дослідник вважав це допустимим.

Учасники, які вживали наркотичні засоби (включно з опіоїдами) протягом 4 тижнів до скринінгу або протягом усього дослідження, не включалися в це дослідження.

Учасники не повинні були приймати жодних лікарських засобів, рослинних препаратів або вакцин (включно з вакцинами проти сезонного грипу та H1N1) протягом 14 днів до початку скринінгу (окрім ацетамінофену [парацетамолу], гормональних імплантатів, трансдермальних гормонів, гормонозамісної терапії та стабільної тиреоїдної терапії протягом щонайменше 3 місяців), за винятком випадків, коли дослідник та Спонсор вважали це допустимим. Ацетамінофен дозволялося застосовувати в разі потреби в дозі 0,5–1 г кожні 4–6 годин (максимум 3 г/добу), але його вживання слід було уникати з дня реєстрації (день -1) до дня 2.

Учасники не повинні були отримувати першу або другу дозу вакцини проти COVID-19, що отримала екстрене реєстраційне посвідчення (США), або зареєстрованої вакцини проти COVID-19 протягом 7 днів до початку дослідження, а також не повинні були планувати отримання будь-якої вакцини проти COVID-19 під час дослідження.

Учасники не повинні були приймати пероральні антибіотики протягом 4 тижнів або в/в антибіотики чи імунодепресанти протягом 8 тижнів до початку скринінгу.

За необхідності, за винятком перших 4 годин після застосування пероральної дози, дозволялося застосовувати проносні засоби м'якої дії (наприклад, Молоко Магnezії (Milk of Magnesia®), Колас (Colace®)) для полегшення випорожнення кишечника.

Застосування будь-яких інших супутніх препаратів під час дослідження було заборонено без попереднього дозволу дослідника, за винятком випадків, коли їхнє застосування вважалось необхідним у разі невідкладної медичної допомоги. Будь-які препарати, прийняті учасником під час дослідження, та причину їхнього вживання, потрібно було фіксувати в первинній

	документації та електронній індивідуальній реєстраційній формі (eIPФ).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Наведені нижче фармакокінетичні (ФК) параметри були розраховані на основі концентрацій інаволісибу в плазмі та загальних концентрацій радіоактивності в плазмі та цільній крові з використанням некамерного аналізу: максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час досягнення C_{max} (t_{max}), час від моменту введення до моменту останньої концентрації, що визначається (t_{last}), площа під кривою «концентрація — час» з моменту введення до часу t (AUC_{0-t}), AUC, екстрапольована до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$), очевидна константа швидкості кінцевої елімінації (λ_z), очевидний кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$), загальний кліренс (CL; інаволісиб — в/в доза), об'єм розподілу в кінцевій фазі (V_z; інаволісиб — в/в доза), об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}; лише $[^{13}C_6]$-інаволісиб), очевидний пероральний кліренс (CL/F; інаволісиб — пероральна доза), очевидний об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}/F; лише інаволісиб), очевидний об'єм розподілу в кінцевій фазі (V_z/F; інаволісиб — пероральна доза), біодоступність (F; інаволісиб — в/в і пероральні дози), та нирковий кліренс (CLR; лише інаволісиб).</p> <p>Визначено співвідношення загальної радіоактивності між цільною кров'ю та плазмою після введення $[^{14}C]$-інаволісибу. Були розраховані співвідношення AUC для порівняння радіоактивності, пов'язаної з $[^{14}C]$-інаволісибом, у плазмі крові та загальної радіоактивності в цільній крові до загальної радіоактивності в плазмі крові.</p> <p>Наведені нижче ФК-параметри за можливості розраховано на основі концентрацій загальної радіоактивності в сечі: кількість загальної радіоактивності, виведеної із сечею протягом певного інтервалу відбору зразків та кумулятивно за весь період відбору зразків (A_{eu}), відсоток загальної радіоактивної дози, виведеної із сечею протягом певного періоду відбору зразків та кумулятивно за весь період відбору зразків ($\%F_{eu}$).</p> <p>Наведені нижче ФК-параметри за можливості розраховано на основі концентрацій загальної радіоактивності в калі: кількість радіоактивності, виведеної з калом протягом певного інтервалу відбору зразків та кумулятивно за весь період відбору зразків (A_{ef}), відсоток загальної радіоактивної дози, виведеної з калом протягом певного періоду відбору зразків та кумулятивно за весь період відбору зразків ($\%F_{ef}$).</p> <p>Також проведено оцінку загальної кількості радіоактивності в сукупному екскреті (кал + сеча).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища (ПЯ), показники життєво важливих функцій, ЕКГ у 12 відведеннях, клінічні лабораторні аналізи та фізикальні обстеження.

18. Статистичні методи	<p>Безпека: Усі дані з безпеки були представлено у вигляді списків. Формального статистичного аналізу для даних з безпеки не планувалося та не проводилося.</p> <p>Фармакокінетика: Для даних ФК, зокрема концентрацій та ФК-параметрів, було розраховано описові статистичні дані. Нормовані за дозою ФК-параметри $AUC_{0-\infty}$ ($DAUC_{0-\infty}$) для інаволісибу аналізували з метою оцінки абсолютної біодоступності пероральної форми (досліджувана форма) в порівнянні з в/в формою (форма порівняння).</p> <p>ФК-параметри, перетворені на основі натурального логарифма, аналізували з використанням аналізу змішаних ефектів моделі дисперсії. У модель включали тип препарату як фіксований ефект та учасника як випадковий ефект. Було розраховано середні значення, обчислені методом найменших квадратів (СЗМНК) для кожної лікарської форми, різницю між СЗМНК досліджуваної форми та форми порівняння та відповідний 90 % довірчий інтервал (ДІ). Ці значення зворотно перетворювали для отримання середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів, відношення середніх геометричних (ВСТ) та відповідного 90 % ДІ.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>У дослідження було включено 1 чоловіка та 7 жінок. Загальний середній вік учасників становив 56 років (діапазон: від 44 до 65 років). Усі учасники були представниками європеїдної раси (100 %); переважна більшість не були іспаномовними або латиноамериканцями (87,5 %). Загальний медіанний індекс маси тіла (ІМТ) зарахованих учасників становив 25,05 кг/м² (діапазон: від 19,5 до 28,3 кг/м²).</p>
20. Результати ефективності	<p>Результати оцінки фармакокінетики: Загальний середній ступінь вилучення сукупної радіоактивної дози становив 96,5 % з приблизно однаковим виведенням радіоактивності із сечею (48,5 %) та калом (48,0 %) протягом 336 годин після введення. В окремих учасників ступінь вилучення радіоактивності коливався від 92,6 % до 99,2 %, водночас більшість введеної радіоактивності була виведена протягом перших 120 годин (87,8 %).</p> <p>Інаволісиб всмоктувався поступово, і загальна радіоактивність також з'являлася в системному кровообігу поступово: медіанне значення t_{max} становило 4,5 години для інаволісибу в плазмі та по 4,0 години для загальної радіоактивності в плазмі та цільній крові. Після цього відзначали зниження концентрацій із середніми геометричними кінцевого $t_{1/2}$: 17,5 години для інаволісибу в плазмі, 52,9 години для загальної радіоактивності в плазмі та 25,6 години для цільної крові.</p>

	<p>Відношення середніх арифметичних концентрацій у цільній крові та плазмі було меншим за 1, а відношення середніх геометричних концентрацій у цільній крові та плазмі $AUC_{0-\infty}$ становило 0,794, що вказує на слабкий зв'язок радіоактивності з еритроцитами. Відношення середніх геометричних $AUC_{0-\infty}$ для інаволісибу в плазмі та загальної радіоактивності в плазмі становило 0,588.</p> <p>Після в/в введення 100 мкг [$^{13}C_6$]-інаволісибу максимальні концентрації [$^{13}C_6$]-інаволісибу в плазмі крові спостерігалися незабаром після закінчення 2-хвилинної в/в струминного введення з медіаною t_{max} 0,0917 години (приблизно 5 хвилин) після початку в/в струминного введення. Після цього концентрації [$^{13}C_6$]-інаволісибу в плазмі знижувалися із середнім геометричним $t_{1/2}$ 13,7 години, що загалом було подібним до показників, які спостерігалися для інаволісибу в плазмі після перорального застосування.</p> <p>Абсолютна біодоступність пероральної капсули інаволісибу була високою: ВСГ (90 % ДІ) для $DAUC_{0-\infty}$ між пероральною формою інаволісибу та в/в [$^{13}C_6$]-інаволісибом становило 0,76 (0,69; 0,83).</p> <p>Загальне всмоктування інаволісибу після перорального введення оцінено на рівні до 83,3 % на основі відсотка дози, що виводилася з сечею, і метаболітів, що виводилися з калом. Кількість циркулюючих метаболітів була мінімальною, при цьому більшість зумовлених препаратом сполук становив інаволісиб. Однак низький ступінь вилучення з об'єднаної плазми (69 ± 14 %) свідчив про можливе зв'язування зумовлених препаратом сполук з білками плазми, внаслідок чого вони ставали непридатними до видалення. Основними шляхами виведення інаволісибу були виведення із сечею та метаболізм. Основним шляхом метаболізму був гідроліз первинного аміду до карбонової кислоти.</p>
21. Результати безпеки	<p>Одноразове введення 9 мг (200 мкКі) [^{14}C]-інаволісибу перорально, а приблизно через 3 години — одноразова в/в доза 100 мкг [$^{13}C_6$]-інаволісибу, загалом добре переносилися 8 здоровими учасниками дослідження чоловічої та жіночої статі. Не було зареєстровано серйозних ПЯ (СПЯ), ПЯ, що становлять особливий інтерес чи помірних або тяжких ПЯ (≥ 2 ступеня). Жоден учасник не припинив участь через ПЯ. Загалом, 14 ПЯ, що виникли після початку лікування (ПЯПЛ), було зафіксовано в 7 учасників (87,5 %); за винятком діареї, кожне з них розвинулося лише в 1 особи. Усі ПЯПЛ були легкими (ступінь 1) та минули до завершення дослідження. ПЯПЛ діарея та сонливість (по 1 випадку) дослідник визнав пов'язаними з інаволісибом. Підвищення рівня глюкози відзначали в більшості (7/8) учасників, але ці зміни не досягали клінічної значущості, минули до дня 4 та не вважалися ПЯПЛ. Жодних клінічно значущих змін у</p>


	результатах лабораторних аналізів, показниках життєво важливих функцій або ЕКГ у 12 відведеннях не виявлено.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Після перорального введення одноразової дози 9 мг (200 мкКі) [¹⁴C]-інаволісибу загальний середній ступінь вилучення радіоактивності в зразках сечі та калу становив 96,5 %, із середнім значенням (СЗ) 48,0 % (7,22) від дози, вилученої з калу, та 48,5 % (8,18) від дози, вилученої із сечі, протягом останнього інтервалу відбору зразків (через 336 годин після введення дози). • ВСГ (90 % ДІ) для абсолютної біодоступності інаволісибу після перорального введення на основі DAUC_{0-∞} становило 0,76 (0,69, 0,83). • Максимальні концентрації інаволісибу в плазмі та загальної радіоактивності в плазмі та цільній крові досягалися при однакових медіанних значеннях t_{max} (4,50, 4,00 та 4,00 години після введення дози відповідно), а потім знижувалися із середнім геометричним кінцевого t_{1/2} 17,5, 52,9 та 25,6 години відповідно для інаволісибу в плазмі, загальної радіоактивності в плазмі та загальної радіоактивності в цільній крові. • Відношення середніх геометричних концентрацій інаволісибу в плазмі та загальної радіоактивності в плазмі, розраховане на основі AUC_{0-∞}, становило 0,588, при цьому було виявлено мінімальну кількість циркулюючих метаболітів. Під час ідентифікації та профілювання метаболітів було виявлено мінімальну кількість циркулюючих метаболітів; однак спостерігався низький ступінь вилучення з об'єднаної плазми, що свідчить про можливе зв'язування зумовлених препаратом сполук з білками плазми, внаслідок чого вони ставали непридатними до видалення. • Зв'язок радіоактивності з еритроцитами був незначним або взагалі відсутній, оскільки відношення середніх геометричних концентрацій у цільній крові та плазмі для загальної радіоактивності становило приблизно 0,794, виходячи з AUC_{0-∞}. • Основними шляхами виведення інаволісибу були виведення із сечею та метаболізм, причому 40,4 % дози інаволісибу було виведено із сечею; загальна кількість метаболітів у виділеннях становила 41,9 % дози. • Основним шляхом метаболізму був гідроліз первинного аміду до карбонової кислоти. • Одноразова пероральна доза 9 мг (200 мкКі) [¹⁴C]-інаволісибу, після якої приблизно через 3 години вводили одноразову в/в дозу 100 мкг [¹³C₆]-інаволісибу, загалом добре переносилася здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статі в цьому дослідженні. • У 7 учасників (87,5 %) були зареєстровані ПЯ, що виникли після початку лікування (ПЯПЛ). Усі ПЯПЛ були легкого ступеня тяжкості (1 ступеня) та минули до кінця дослідження.

• Діарея була єдиним ПЯПЛ, зареєстрованим у > 1 учасника. Дослідник вважав, що ПЯПЛ діарея (зареєстрована в 1 учасника [12,5 %]) та сонливість (зареєстрована в 1 учасника [12,5 %]) були пов'язані із застосуванням інаволісибу. Усі інші ПЯПЛ були оцінені дослідником як такі, що не пов'язані з інаволісибом.

• У цьому дослідженні не було виявлено клінічно значущих змін або результатів на підставі оцінки ПЯ, результатів клінічних лабораторних аналізів, показників життєво важливих функцій або ЕКГ у 12 відведеннях; однак у більшості учасників після введення препарату спостерігалось незначне підвищення рівня глюкози в крові, але жоден випадок не набув клінічної значущості та не вважався ПЯПЛ, і всі вони минули до 4-го дня дослідження.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)




(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераутст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Профілювання та ідентифікація метаболітів у плазмі, сечі та калі восьми здорових чоловіків та жінок після одноразового перорального введення [¹⁴ C]інаволісибу. Номер протоколу: 22-0069.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 12.05.2021 по 12.12.2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 8 учасників. фактична: 8 учасників.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було отримати кількісні профілі метаболітів та охарактеризувати основні метаболіти інаволісибу в плазмі, сечі та калі після одноразового перорального введення 9 мг (200 мкКі) міченого радіоактивним вуглецем-14 [¹⁴ C]інаволісибу 8 здоровим чоловікам і жінкам.
11. Дизайн клінічного випробування	Рівні загальної радіоактивності в цільній крові, плазмі, сечі та калі визначали за допомогою сцинтиляційного рідинного підрахунку. Профілювання та ідентифікація метаболітів в плазмі, сечі та калі проводилися із застосуванням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)/мас-спектрометрії та аналізів на радіоактивність.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інаволісиб та [¹⁴ C]інаволісиб [¹⁴ C]Інаволісиб: Кількісне визначення (ВЕРХ/ультрафіолетове детектування): 101,1 % мас/мас.

	<p>Специфічна активність: 795 кБк/мг (9,5 мКі/ммоль). Доза: одноразове пероральне введення 9 мг (приблизно 200 мкКі) [¹⁴C]інаволісибу.</p> <p>R07533297-000 (продукт розкладу – кислотний амід): Кількісне визначення (ВЕРХ/ультрафіолетове детектування): 87,5 % мас/мас.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності не була метою цього дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується.
18. Статистичні методи	Не застосовується.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	До дослідження було включено 1 чоловіка та 7 жінок.
20. Результати ефективності	<p>Профілі метаболітів</p> <p>Після одноразового перорального введення 9 мг [¹⁴C]інаволісибу (200 мкКі) 8 здоровим добровольцям інаволісиб був основною зумовленою препаратом сполукою, виявленою в об'єднаній плазмі учасників, становлячи 79,8–94,2 % загальної площі під кривою «концентрація — час» в інтервалі від моменту введення до моменту останньої концентрації, що визначається (AUC_{0-last}). Інаволісиб становив 99,5 % екстрагованої радіоактивності в плазмі. В об'єднаній плазмі учасників M5 (продукт розщеплення імідазольного кільця) був єдиним метаболітом, виявленим за допомогою мас-спектрометрії. Через 6 годин після введення в об'єднаній плазмі від 8 учасників інаволісиб залишався основною зумовленою препаратом сполукою, становлячи 95,1 % екстрагованої радіоактивності; два відносно незначні метаболіти, M5 та M8 (продукти гідролізу амідів), становили відповідно 1,3 % та 1,5 % екстрагованої радіоактивності.</p> <p>Виділення з калом становило 48,0 % від введеної дози ¹⁴C, і інаволісиб становив 10,8 % від дози. Метаболіт M8 (продукт гідролізу), M14 (продукт гідролізу і +304 Да) та M15 (продукт гідролізу і +304 Да) становили відповідно 6,4 %, 7,9 % і 6,8 % дози. Разом метаболіти M17 (+302 Да), M18 (+304 Да) і M19 (+304 Да) становили 4,2 % від загальної дози. M4 (продукт гідролізу та розщеплення імідазольного кільця) становив 1,1 % загальної дози. M5 становив 0,9 % дози. M7 (продукт діокиснення) становив 0,8 % дози. M9 (продукт гідролізу та +320 Да) становив 0,8 % дози. M11 (продукт гідролізу та +302 Да), M12 (гідроліз і +302 Да) та M13 (гідроліз і +302 Да)</p>

	<p>становили відповідно 1,4 %, 0,7 % та 2,2 % дози. M16 (+302 Да) становив 1,7 % дози.</p> <p>Виведення із сечею становило 48,5 % введеної дози. Інаволісиб був основною зумовленою препаратом сполукою в сечі, становлячи 40,4 % дози. M5 становив 2,0 % дози. Інші метаболіти, виявлені в сечі, включали M6 (продукт розщеплення імідазольного кільця), M8 (продукт гідролізу) та M10 (продукт окиснення), які становили відповідно 1,3 %, 1,0 % та 1,5 % дози. M18 (+304 Да) і M19 (+304 Да) співелюювали та разом становили 1,3 % дози.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується.
22. Висновок (заключення)	<p>У людини загальне всмоктування інаволісибу після перорального введення було оцінено на рівні до 83,3 % на основі відсотка дози, що виводилася з сечею (48,5 %), і метаболітів, що виводилися з калом (34,8 %, імовірно, відбувається переважно печінковий метаболізм). Метаболіти/продукти розкладу M5, M6, M18 та M19 також були виявлені після інкубації [¹⁴C]інаволісибу в гомогенатах калу людини, але не в сечі чи плазмі. Кількість циркулюючих метаболітів була мінімальною, водночас більшість (99,5 %) зумовлених препаратом сполук становив інаволісиб. Основними шляхами виведення інаволісибу були виведення із сечею та метаболізм, причому 40,4 % дози інаволісибу було виведено із сечею; загальна кількість метаболітів у виділеннях становила 41,9 % дози. Основним шляхом метаболізму був гідроліз первинного аміду до карбонової кислоти.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Популяційний фармакокінетичний (ФК) аналіз інаволісибу в пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним гормон-рецептор (ГР)-позитивним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> . Звіт № 1129436.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази I GO39374 Дослідження фази III WO41554 (INAVO120)
7. Період проведення клінічного випробування	Дата складання звіту: 10 березня 2024 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в США
9. Кількість досліджуваних	Набір даних для популяційного ФК-аналізу включав 4209 фармакокінетичних спостережень від 338 учасників (187 з дослідження GO39374 та 149 з дослідження WO41554). Із них 3863 (91,8 %) кількісно визначувані концентрації були наявні та включені до аналізу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Конкретною метою цього проекту було виконати популяційний фармакокінетичний (ФК) аналіз інаволісибу після перорального введення в пацієнтів із досліджень GO39374 та WO41554 та ідентифікувати можливі коваріати, що можуть пояснити варіабельність фармакокінетичних параметрів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження GO39374 було першим за участі людей відкритим дослідженням фази I з поступовим підвищенням дози. Дослідження WO41554 (INAVO120) було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, міжнародним дослідженням фази III. Для розробки популяційної ФК-моделі було перевірено однокамерні, двокамерні та трикамерні структурні моделі з виведенням першого порядку. Було обрано трикамерну модель зі швидкістю всмоктування першого порядку та лінійним виведенням, комбінованою моделлю адитивної та пропорційної похибки, блоком ОМЕГА для кліренсу (CL) та центральним об'ємом розподілу (Vc),

	а також міжсуб'єктною варіабельністю (BSV) щодо константи всмоктування (K_a) та периферичним об'ємом розподілу (V_p).
12. Основні критерії включення	<p>Вибірка для ФК-аналізу складалася з пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком солідних органів або раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>, які отримували інаволісиб як монотерапію або в комбінації з гормональною та таргетною терапією в дослідженні GO39374, або пацієнтів з ГР-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>, які отримували потрійну комбінацію інаволісибу, палбоциклібу та фулвестранту в дослідженні WO41554.</p> <p>До вибірки для ФК-аналізу включали лише тих пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу інаволісибу та мали хоча б одну вимірювану концентрацію інаволісибу в сироватці крові.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>У дослідженні WO41554 інаволісиб вводили перорально в дозі 9 мг один раз на добу (1 р/д) в складі потрійної комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом.</p> <p>У дослідженні GO39374 інаволісиб вводили перорально в дозах від 3 до 12 мг 1 р/д в таких схемах: як монотерапію, в комбінації з палбоциклібом і летрозолом, у комбінації з летрозолом, у комбінації з фулвестрантом, у комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом та у комбінації з палбоциклібом, фулвестрантом і метформіном.</p> <p>Докладну інформацію наведено в окремих звітах про дослідження.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується для цього аналізу.
15. Супутня терапія	Дані наведено в окремих звітах про клінічні випробування.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії оцінки ефективності не застосовуються.</p> <p>Коваріати, що становили інтерес для ФК-моделі, охоплювали такі: вік, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), площа поверхні тіла, стать, раса, показники функції печінки (рівні альбуміну, АЛТ, АСТ, білірубіну), розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), кліренс креатиніну (CrCL), категорії ниркової недостатності відповідно до CrCL, категорії печінкової недостатності, визначені на основі рівнів АСТ та білірубіну згідно з класифікацією робочої групи з дисфункції органів Національного інституту раку, США (NCI), функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG), пухлинне навантаження, наявність метастазів у печінку, рівні тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів та загального білка, вплив вживання їжі, лікарська форма препарату (форма фази 1, форма фази 1 повторного постачання, форма фази 3).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується.
18. Статистичні методи	Аналіз коваріат проводили з використанням об'єднаних даних із досліджень GO39374 та WO41554. Коваріати спочатку оцінювали графічно в рамках пошукового аналізу з метою виявлення потенційних коваріат, які можуть впливати на ФК інаволісибу. Коваріати, що демонстрували тенденцію в розподілі випадкових ефектів на пошукових графіках, включали в покроковий аналіз.

	<p>У покроковому аналізі відбір коваріат здійснювався шляхом прямого додавання з подальшим зворотним виключенням. Для оцінки значущості включення або виключення фіксованих ефектів у популяційну модель застосовували критерій відношення правдоподібності за задалегідь визначених рівнів значущості. Для етапу прямого включення та зворотного виключення використовували рівні значущості відповідно 0,01 та 0,001.</p> <p>Описові статистичні дані параметрів експозиції були стратифіковані за підгрупами вихідних характеристик, таких як раса (монголоїдна порівняно з немонголоїдною), включення пацієнтів у Китаї (китайці порівняно з некитайцями), статус печінкової недостатності (легка або помірна порівняно з нормальною функцією печінки), статус ниркової недостатності (легка, помірна або тяжка порівняно з нормальною функцією нирок), вікова група (категорія 1: ≥ 65 років порівняно з < 65 років; категорія 2: $65 - < 75$ років або ≥ 75 років порівняно з < 65 років), група за масою тіла (третилі: T1 [36–59 кг], T2 (59–72 кг], T3 (72–159 кг]) та в загальній популяції. Відношення середніх геометричних, обчислених методом найменших квадратів, параметрів експозиції для відповідних підгруп були оцінені разом з двосторонніми 90 % довірчими інтервалами (ДІ) на основі логарифмічно перетворених параметрів експозиції та представлені у вигляді форест-діаграм. Для всіх моделювань використовувалася форма фази 3, щоб усунути вплив відмінностей у формі на результати порівняння підгруп.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Медіанні (діапазон) вік та маса тіла у вибірці для ФК-аналізу становили відповідно 56,6 року (від 27,0 до 85,0 року) та 65,0 кг (від 39,0 до 159 кг). Більшість учасників становили представники європеїдної раси (тобто 67 % європеїдної раси та 18,5 % монголоїдної раси), жінки (98 %) з нормальною функцією нирок (55 %) або легкою (37 %) нирковою недостатністю та нормальною функцією печінки (67 %) або легкою (33 %) печінковою недостатністю.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Типові значення CL та Vc для інаволісибу становили відповідно 8,83 л/год та 155 л. Для периферичних камер типові значення Q, Q2, Vr та Vr2 становили відповідно 7,50 л/год, 0,14 л/год, 68 л та 31 л. Швидкість всмоктування для форми фази 3 становила 0,92 год⁻¹.</p> <p>Популяційна ФК-модель включала значущий вплив рШКФ на CL з експонентою 0,441 [тобто $(\text{рШКФ}/86)^{0,441}$]. Це свідчить про більший кліренс у пацієнтів з вищим рШКФ.</p> <p>Маса тіла мала значущий вплив на Vc з експонентою 0,635 [тобто $(\text{WT}/65)^{0,635}$]. Пацієнти з більшою масою тіла мали більший об'єм розподілу. Об'єм розподілу також був приблизно на 25 % меншим у монголоїдних пацієнтів порівняно з немонголоїдними. Швидкість всмоктування була приблизно на 51 % повільнішою при застосуванні форми фази 1 та форми фази 1 повторного постачання в порівнянні з формою фази 3. Не було виявлено впливу супутніх препаратів на ФК інаволісибу (тобто незалежно від застосування фулвестранту, палбоциклібу, летрозолу). Лінія терапії (перша лінія порівняно з другою та подальшими лініями) не впливала на ФК інаволісибу.</p>

Відповідно до графіків згоди та візуальних прогнозних перевірок з поправкою на прогноз, розроблена популяційна ФК-модель була визнана придатною для визначення параметрів експозиції на рівні пацієнта на основі прогнозованих профілів «концентрація — час» в обох дослідженнях. Індивідуальні оцінки параметрів із кінцевої моделі інаволісибу були використані для моделювання часового профілю після введення разової та багаторазової дози 9 мг п/о 1 р/д. Параметри експозиції, отримані з індивідуального часового профілю, використовувалися для порівняння експозиції між відповідними підгрупами та для подальших аналізів співвідношення експозиція/відповідь.

У рівноважному стані більшість відношень середніх геометричних (ВСГ) параметрів експозиції між підгрупами були в межах 0,8–1,25, за винятком таких підгруп: помірна ниркова недостатність порівняно з нормальною функцією (ВСГ для площі під кривою «концентрація-час» в інтервалі від моменту введення до моменту останньої концентрації, що визначається (AUC_{0-t}), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) та мінімальна концентрація в плазмі крові (C_{min}) становили відповідно 1,42, 1,35 і 1,56); форма фази 1 / фази 1 повторного постачання порівняно з формою фази 3 (ВСГ для C_{max} 0,79 і 0,75; ВСГ для C_{min} 1,33 і 1,16); вік ≥ 75 років порівняно з < 65 років (ВСГ для C_{min} становив 1,38), при цьому кількість пацієнтів віком ≥ 75 років була лише 13, а ВСГ для AUC_{0-t} та C_{max} залишалися в межах 0,8–1,25. Тенденція до зростання експозиції з віком була очікуваною, оскільки з віком функція нирок знижується.

Вплив більшості з цих змінних був менш вираженим на параметр AUC_{0-t} , який відображає загальну експозицію інаволісибу. Форми фази 1 / фази 1 повторного постачання та фази 3 продемонстрували порівнянну AUC_{0-t} (ВСГ 1,03 або 0,96). У пацієнтів похилого віку спостерігалось дещо вища AUC_{0-t} (≥ 65 років порівняно з < 65 років) та AUC_{0-t} (≥ 75 років порівняно з < 65 років) з відповідними ВСГ 1,15 та 1,24, які залишались у межах 0,8–1,25. Пацієнти з легкою нирковою недостатністю та нормальною функцією нирок мали порівнянну експозицію (ВСГ AUC_{0-t} 1,10).

У рівноважному стані в монголоїдних пацієнтів зареєстровано дещо вище значення C_{max} (ВСГ 1,20) і нижче значення C_{min} (ВСГ 0,86), при цьому ВСГ залишались у межах 0,8–1,25, а AUC_{0-t} була подібною (ВСГ 1,04) порівняно з немонголоїдами. Схожі тенденції спостерігалися з порівняння китайців та некитайців.

У рівноважному стані спостерігалася порівнянна експозиція в пацієнтів з нижнім або верхнім третилем маси тіла відносно середнього третіля, оскільки 90 % ДІ усіх ВСГ залишались в межах 0,8–1,25. На основі цих результатів дозування інаволісибу з урахуванням маси тіла не потребується.

21. Результати безпеки

Не застосовується.

22. Висновок (заключення)

Пероральне введення інаволісибу було охарактеризовано за допомогою трикамерної моделі зі швидкістю всмоктування та виведенням першого порядку.

Було встановлено, що вплив рШКФ на CL та вплив маси тіла та раси (монголоїдна) на V_c являють собою значущі внутрішні коваріати: більший CL відзначено в пацієнтів з вищим рШКФ, більший V_c — в пацієнтів з більшою масою тіла та на 25 % нижчий V_c — в монголоїдних пацієнтів порівняно з немонголоїдами. Швидкість всмоктування була повільнішою для форми фази 1 та її форми повторного постачання в порівнянні з формою фази 3.

Не виявлено впливу комбінованої терапії (фулвестрант, палбоцикліб, летрозол). Пацієнти, що отримують лікування метастатичного раку молочної залози першої лінії або другої та подальших ліній мали подібну ФК інаволісибу.

Розроблена популяційна ФК-модель була визнана придатною для розрахунку індивідуальних параметрів експозиції.

У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю спостерігалася вища експозиція, ніж у пацієнтів з нормальною функцією (BCГ рівноважної AUC_{0-t} становило 1,42). Пацієнти з легкою нирковою недостатністю та з нормальною функцією нирок мали подібну експозицію. Не виявлено впливу статусу печінкової недостатності (легка порівняно з нормальною функцією) на експозицію інаволісибу.

Монголоїдні пацієнти та пацієнти, включені в Китаї, мали порівнянну експозицію інаволісибу в порівнянні з немонголоїдними та некитайськими пацієнтами.

У рівноважному стані спостерігалася порівнянна експозиція в пацієнтів з нижнім або верхнім третилем маси тіла відносно середнього третіля.

Пацієнти віком ≥ 65 років мали порівнянну рівноважну експозицію порівняно з пацієнтами віком < 65 років.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Аналіз залежності «концентрація — інтервал QT» для інаволісибу в пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним гормон-рецептор позитивним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> . Звіт № 1128819.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази I GO39374
7. Період проведення клінічного випробування	Дата складання звіту: 29 лютого 2024 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в США
9. Кількість досліджуваних	Усього для аналізу даних ЕКГ були наявні результати 2397 обстежень ЕКГ в 180 пацієнтів. З 2397 зразків, для яких були результати ЕКГ, в аналізі залежності «концентрація — інтервал QT (C-QTc)» було використано 1476 пар даних C-QTc після введення препарату від 172 унікальних пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Конкретними цілями цього проєкту було: – оцінити описові статистичні дані для інтервалу QTc та скоригованого відносно вихідного рівня інтервалу QTc (Δ QTc) після введення інаволісибу; – розробити модель C-QTc для дослідження залежності між концентрацією інаволісибу в плазмі та узгодженим за часом значенням Δ QTc на основі даних дослідження GO39374; – спрогнозувати середнє значення та 90 % ДІ для Δ QTc при клінічно релевантних концентраціях інаволісибу в плазмі крові в пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> (тобто максимальна

	концентрація в плазмі крові (C_{max}), що відповідає пероральній дозі інаволісибу 9 мг).
11. Дизайн клінічного випробування	Розробка моделі для вивчення залежності C-QTc: Залежність між концентрацією препарату та інтервалом QT оцінювали у два етапи. На першому етапі значення QT коригували з урахуванням впливу частоти серцевих скорочень з використанням певного методу (наприклад, формула Фрідерічіа) для отримання значень QTc. На другому етапі дані C-QTc аналізували з використанням заздалегідь визначеної лінійної моделі змішаних ефектів. Ця модель, рекомендована в науковому методичному документі щодо моделювання C-QTc, використовувалася для визначення впливу концентрації інаволісибу на подовження інтервалу QTc.
12. Основні критерії включення	До аналізу C-QTc включали лише учасників, які мали як результат ЕКГ, так і концентрацію інаволісибу в плазмі, зафіксовану в один і той самий момент часу. До кінцевого аналізу включалися лише зразки C-QTc, які відповідали прийнятному часовому діапазону.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: інаволісиб. Докладна інформація щодо клінічного випробування, включеного до аналізу C-QTc, наведена в окремому звіті про дослідження GO39374.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	У 148 зі 180 пацієнтів (82,2 %) вживання супутніх препаратів не змінювалося протягом періоду лікування порівняно з вихідною інформацією. Серед них 44 пацієнти не приймали жодних супутніх препаратів з відомим ефектом подовження інтервалу QTc, а 104 пацієнти приймали такі препарати як на вихідному рівні, так і протягом лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності не застосовуються. Параметри ЕКГ були зібрані в базі даних дослідження та включали частоту серцевих скорочень (ЧСС), інтервал QT, інтервал RR, інтервал PR, інтервал QRS, ритм та інтерпретацію дослідника (норма чи патологія, а також чи вважалася патологічна ЕКГ клінічно значущою). У цьому аналізі було враховано кількість і відсоток учасників дослідження та спостережень, що відповідали таким пороговим значенням ЕКГ: <ul style="list-style-type: none"> - QTc >500 мс, QTc >480 мс, QTc >450 мс - Зміна QTc від вихідного рівня >10 мс та >20 мс - Зміна QTc від вихідного рівня ≤30 мс, >30 мс та ≤60 мс, >60 мс - Абсолютне значення QTc >500 мс та зміна від вихідного рівня QTc >60 мс - PR >220 мс та відносна зміна від вихідного рівня ≥25 % - QRS >110 мс та відносна зміна від вихідного рівня ≥25 %

17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується.
18. Статистичні методи	<p>Як потенційні коваріати, що можуть впливати на інтервал QTc, розглядали такі змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Часові характеристики (наприклад, день 1 циклу 1 порівняно з днем 15 циклу 1 (у рівноважному стані)) – Комбінація з іншими препаратами (монотерапія або в комбінації з палбоциклібом, летрозолом, фулвестрантом або метформіном) – Стать – Вік – Раса, етнічна приналежність – Регіон – Вплив вживання їжі: для зразків, взятих на вихідному рівні та після початку лікування – Функція органів: нирок та печінки – Статус захворювання: метастази в печінку (так/ні), вісцеральні метастази (так/ні), функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG), рівень альбуміну, наявність вимірюваної пухлини (так/ні), попереднє лікування фулвестрантом / селективним деструктором естрогенових рецепторів (SERD) / інгібіторами PI3K/AKT/mTOR (так/ні) тощо – Супутні препарати, що мають відомий або потенційний ризик подовження інтервалу QTc або ризик виникнення пірует-тахікардії (torsades de pointes): дані зібрано на вихідному рівні та після початку лікування. <p>Оцінювання ефективності моделі проводили із застосуванням різноманітних методів, включно зі статистичними показниками, такими як інформаційний критерій Акаїке (AIC), значення об'єктивної функції (OFV), а також точність оцінки параметрів (відносна стандартна похибка у % — RSE).</p> <p>Для прогнозування ΔQTc при клінічно релевантній концентрації інаволісибу в плазмі пацієнтів було визначено середнє геометричне вимірюваної рівноважної максимальної концентрації ($C_{max,ss}$) при терапевтичній дозі 9 мг один раз на добу. Було наведено зведену інформацію про середнє геометричне значення C_{max} по когортах, і для моделювання ΔQTc використовувалось найвище значення.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Досліджувана популяція включала 179 (99,4 %) жінок і 1 (0,6 %) чоловіка. Середній вік становив 59,2 року (діапазон від 31 до 85 років). Зі 180 пацієнтів, 133 (73,9 %) були європеїдної раси, 5 (2,8 %) — монголоїдної раси та 3 (1,7 %) — негроїдної раси або афроамериканцями.</p>
20. Результати ефективності	<p>Іntenсивно зібрані дані ЕКГ та концентрацій з дослідження GO39374 дали змогу зафіксувати потенційний вплив інаволісибу на інтервал QTc при запропонованій терапевтичній дозі (9 мг один раз на добу).</p>

Загалом, було виявлено позитивний зв'язок між змінами інтервалу QTc та концентрацією інаволісибу в динаміці, однак збільшення становило менш ніж 10 мс від вихідного рівня при клінічно релевантній експозиції, спостереженій в дослідженні фази I GO39374.

Категоріальний аналіз параметрів ЕКГ не показав жодних екстремальних змін у значеннях, отриманих після введення дози. Усі інтервали QTcF залишалися меншими за 480 мс, а зміна від вихідного рівня не перевищувала 60 мс, хоча 73 (3,7 %) результати в групі дози 9 мг показали підвищення QTcF більш ніж на 30 мс. Це дозволяє припустити, що застосування інаволісибу не спричинило значущого подовження інтервалу QT при діапазоні доз, що використовувався в дослідженні GO39374 (3–12 мг, з обмеженими даними про дози 3 і 12 мг).

Щоб підтвердити відсутність гістерезису, дані про пари значень концентрації та ЕКГ збирали інтенсивно протягом 24-годинного інтервалу дозування в циклах 1 і 2 (день 1 циклу 1, день 15 циклу 1 і день 1 циклу 2), і при візуальному аналізі графіків гістерезису не виявлено ознак відтермінованого впливу інаволісибу на інтервал QTc або гістерезис.

Розглядали різні методи корекції QT з метою зменшення кореляції з частотою серцевих скорочень, зокрема корекцію за методом Базетта (QTcB), Фрідерічіа (QTcF) та популяційну корекцію (QTcP). Експонента популяційного коефіцієнта корекції становила 0,376 на основі потрійних вихідних ЕКГ, що трохи перевищує значення експоненти корекції Фрідерічіа (0,33). Спостерігалася незначна залишкова тенденція між вихідними інтервалами RR та QTcF, однак діапазон RR та QT під час лікування був ширшим, ніж на вихідному рівні, у всіх когортах, що вказує на те, що популяційна корекція може не повністю відображати варіабельність динаміки QT, індуковану лікуванням. Відтак, для всіх аналізів обрали корекцію QTcF.

Аналіз Δ QTcF за дозою та візитом показав, що в групі дози 9 мг зміни QTcF переважно були негативними в день 1 циклу 1, тоді як на наступних візитах спостерігалася значна позитивна зміна. Для інших рівнів доз не було виявлено чіткої тенденції.

Лінійні моделі продемонстрували кращу прогностичну здатність порівняно з нелінійними моделями змішаних ефектів. Тому для опису зв'язку концентрації інаволісибу з Δ QTcF була використана лінійна модель змішаних ефектів (ЛМЗЕ). Кінцеву модель було відібрано на основі порівняння логарифма правдоподібності та значень АІС між моделями. Кінцевою моделлю була ЛМЗЕ з такими ефектами: концентрація інаволісибу, скоригований за вихідним рівнем інтервал QTcF, часові характеристики (6 годин після введення дози порівняно з іншим часом, 8 годин після введення дози порівняно з іншим часом), візит (день 1 циклу 1 порівняно з рівноважним станом), а також міжсуб'єктна варіабельність в точці перетину з віссю ординат та впливу концентрації. Подібна модель була описана в

	<p>методичних рекомендаціях щодо моделювання «концентрація — інтервал QT». Включення номінального часу в кінцеву модель — зокрема категоризація часу як 6 та 8 годин після введення дози порівняно з іншим часом — було зумовлено потенційним впливом циркадного ритму на інтервал QTc. Це коригування дозволяє зафіксувати часову варіабельність, забезпечуючи глибше розуміння впливу інаволісибу на динаміку реполяризації серцевого ритму.</p> <p>Кінцева модель добре узгоджувалася з індивідуальними значеннями ΔQTc. У кінцевій моделі вплив інаволісибу на подовження інтервалу QTc був статистично значущим, з кутовим коефіцієнтом 0,0556 (мс на 1 нг/мл приросту концентрації інаволісибу) та 95 % ДІ [0,0151; 0,0961].</p> <p>За результатами моделювання кінцевої моделі C-QTc прогнозоване середнє значення (90 % ДІ) зміни інтервалу QTcF від вихідного рівня ($\Delta QTcF$) становило 7,59 (5,76; 9,42) мс у найконсервативнішому сценарії, тобто при $C_{max,ss}$ інаволісибу після введення дози 9 мг у пацієнтів з раком молочної залози в рівноважному стані та в час, відмінний від 6 та 8 годин після введення дози. Навіть за таких умов верхня межа 90 % ДІ не досягала порогового значення 10 мс для концентрації $C_{max,ss}$, спостереженої в дослідженні фази 1 GO39374.</p> <p>Додаткові моделювання були проведені для популяцій з очікувано вищою експозицією: пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів монголоїдної раси. Результати показали більше подовження інтервалу QTcF, верхні межі перевищували 10 мс, але залишалися значно нижчими за поріг 20 мс. Найбільше верхнє значення (12,47 мс) спостерігалось в монголоїдних пацієнтів з помірною нирковою недостатністю в найконсервативнішому часовому сценарії (часові точки відмінні від 6 та 8 годин). Таким чином, при терапевтичній дозі 9 мг перорально не очікується клінічно значущого подовження інтервалу QTc через інаволісиб, оскільки верхні межі залишаються нижчими за поріг 20 мс, прийнятий в онкології.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується.
22. Висновок (заключення)	<p>За результатами аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Категоріальний аналіз не виявив зв'язку між підвищенням дози та відсотком випадків змін на ЕКГ. Усі індивідуальні значення інтервалу QTcF були меншими за 480 мс, зміна QTcF не перевищувала 60 мс, лише 3 % випадків перевищували 30 мс. – Не виявлено статистично значущих змін ЧСС або гістерезису між концентрацією інаволісибу в плазмі та ΔQTc (гістерезис). – Аналіз $\Delta QTcF$ за дозами та часом показав, що в пацієнтів у групі дози 9 мг спостерігалось зниження інтервалу QTcF в день 1 циклу 1 після введення дози порівняно з рівнем інтервалу QTcF до введення дози. Починаючи з дня 15 циклу 1 спостерігалось збільшення інтервалу QTcF в групі дози 9 мг. У групі 9 мг верхня межа 90 % ДІ залишалася нижчою за 10 мс у всіх часових точках.

– Було зафіксовано помірний позитивний зв'язок між концентрацією інаволісибу та змінами інтервалу QTc. Серед вивчених моделей найкраще описувала залежність між ΔQTc та концентрацією інаволісибу модель лінійних змішаних ефектів. Згідно з цією моделлю, кожне збільшення концентрації інаволісибу на 10 нг/мл повинно призводити до збільшення інтервалу QTcF на 0,556 мс. Часові коваріати також продемонстрували статистично значущий вплив. Модель припускає, що очікується, що $\Delta QTcF$ буде на 6,29 мс більшою в період рівноважного стану порівняно з днем 1 циклу 1. Крім ефекту періоду, модель включала номінальні часові категорії. $\Delta QTcF$ була на 5,79 та 2,61 мс нижчою через відповідно 6 і 8 годин після введення дози порівняно з іншими періодами, імовірно, через циркадний ритм. Вихідне значення інтервалу QTcF також було включено в кінцеву модель і мало негативний ефект (-0,255), що вказує на те, що при вищому вихідному інтервалі QTcF зміна QTcF була меншою.

– Жодна з досліджуваних коваріат, зокрема комбінація препаратів, стать, вік, раса, маса тіла, регіон, вживання їжі, печінкова/ниркова недостатність, супутні препарати з потенціалом подовження інтервалу QTc або статус захворювання, не мала статистично значущого впливу на модель.

– Згідно з даними моделі «концентрація інаволісибу — інтервал QTc», за консервативного моделювання з урахуванням рівноважного стану та циркадного ритму, верхня межа 90 % ДІ для прогнозованої ΔQTc при $C_{max,ss}$ у дослідженні фази 1 GO39374 при дозі 9 мг перорально становила <10 мс (тобто 9,42 мс), що вказує на те, що не очікується, що інаволісиб матиме клінічно значущий вплив на подовження інтервалу QTc.

– Додаткове моделювання було проведено для популяцій, що, імовірно, піддаються більшій експозиції: пацієнтів з нирковою недостатністю та представників монголоїдної раси. Результати показали більше подовження інтервалу QTcF, верхня межа якого перевищувала 10 мс, але залишалася значно нижчою за поріг 20 мс, який зазвичай вважається прийнятним в онкології.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісверг, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Аналізи залежності «експозиція — відповідь» (ЕВ) для інаволісибу в пацієнтів із солідними пухлинами з мутацією гена <i>PIK3CA</i> та в пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i> Коди клінічних досліджень: GO39374, WO41554
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I: GO39374 Фаза III: WO41554
7. Період проведення клінічного випробування	WO41554: Дата зарахування першого пацієнта: 29.01.2020 Дата зарахування останнього пацієнта: 14.09.2023 Дата припинення збору даних: 29.09.2023 (первинний аналіз) GO39374: Дата зарахування першого пацієнта: 13.12.2016 Дата припинення збору даних для проміжного аналізу: 27.03.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	WO41554: Китай, Росія, Іспанія, Республіка Корея, Таїланд, США, Канада, Італія, Польща, Туреччина, Франція, Тайвань, Україна, Австралія, Греція, Угорщина, Сінгапур, Гонконг, Німеччина, Малайзія, Велика Британія, Аргентина, Португалія, Грузія, Бельгія, Данія, Бразилія, Нова Зеландія GO39374: США, Франція, Іспанія, Велика Британія, Канада
9. Кількість досліджуваних	Для оцінки кінцевих точок ефективності аналізу залежності ЕВ проводилися на основі 183 пацієнтів з дослідження GO39374 та 149 пацієнтів з дослідження WO41554.

	<p>Для оцінки кінцевих точок безпеки аналізи залежності EB проводилися на основі 165 пацієнтів з дослідження GO39374 та 149 пацієнтів з дослідження WO41554.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Конкретною метою цього проекту було проведення аналізу залежності EB в пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>. Зокрема, було виконано такі аналізи залежності EB для оцінки ефективності та безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> – оцінка залежності EB за такими показниками: найкраща частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), найкраща загальна відповідь (НЗВ), виживаність без прогресування (ВБП) та тривалість відповіді (ТВ) в дослідженні GO39374, а також ВБП, загальна виживаність (ЗВ), ТВ, час від рандомізації до першої повторної терапії або смерті (ЧППТ), частота клінічної ефективності (ЧКЕ), ЧОВ і НЗВ в дослідженні WO41554. – оцінка залежності EB та такими подіями безпеки: гіперглікемія, будь-які побічні явища (ПЯ) 3-го та вищого ступеня, зміни дози інаволісибу через ПЯ для досліджень GO39374 та WO41554, а також стоматит, діарея, нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія для дослідження WO41554. – оцінка можливого впливу інтенсивності дози на параметри експозиції в дослідженні WO41554. <p>Аналізи було проведено окремо для досліджень фаз 1 і 3. Аналізи відповідали рекомендаціям, наданим у ключових настановах Управлінням США з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Популяційний фармакокінетичний (ФК) аналіз було проведено для пацієнтів, ФК яких піддавалася оцінці, в дослідженнях GO39374 та WO41554. Параметри експозиції інаволісибу, розраховані з використанням емпіричних баєсівських оцінок (ЕБО) на основі кінцевої популяційної ФК-моделі, застосовувалися в аналізах залежності «експозиція — відповідь» (ЕВ). У цьому розділі наведено результати аналізу залежності EB щодо кінцевих точок ефективності та безпеки для пацієнтів, ФК яких піддавалася оцінці, в дослідженнях GO39374 та WO41554.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Вибірка для ФК-аналізу включала пацієнтів із солідними пухлинами з мутацією гена <i>PIK3CA</i>, а також пацієнтів з ГР-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>, які отримували інаволісиб як монотерапію або в комбінації з гормональною та таргетною терапією в дослідженні GO39374, а також пацієнтів з ГР-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози з мутацією гена <i>PIK3CA</i>, які отримували потрібну комбінацію інаволісибу, палбоциклібу та фулвестранту в дослідженні WO41554.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>GO39374</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Інаволісиб як монотерапія (стадія I; група A) – Інаволісиб у комбінації з палбоциклібом і летрозолом (стадії I та II; група B) – Інаволісиб у комбінації з летрозолом (стадії I та II; група C) – Інаволісиб у комбінації з фулвестрантом (стадія II; група D) – Інаволісиб у комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом (стадія II; група E) – Інаволісиб у комбінації з палбоциклібом, фулвестрантом і метформіном (стадія II; група F) – Інаволісиб у комбінації з трастузумабом і пертузумабом (стадія II; група G) <p><u>WO41554</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Інаволісиб + палбоцикліб + фулвестрант або плацебо + палбоцикліб + фулвестрант. – Інаволісиб / Плацебо: 9 мг перорально (п/о) 1 раз на добу (1 р/д) у дні 1±28 кожного 28-денного циклу – Палбоцикліб: 125 мг п/о 1 р/д в дні 1±21 кожного 28-денного циклу – Фулвестрант: 500 мг внутрішньом'язово (в/м) в дні 1 і 15 циклу 1, далі — в день 1 кожного наступного 28-денного циклу або приблизно кожні 4 тижні
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Наведена в окремих звітах про клінічне випробування.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Набір даних з ефективності для аналізу залежності «експозиція — ефективність» було передано до компанії «Сертара» (Certara) відповідно до технічної специфікації передачі даних. Для кожного дослідження було передано окремий набір даних.</p> <p>У набір даних з ефективності включалися кінцеві точки відповідно до Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1, а також такі стовпці:</p> <ul style="list-style-type: none"> – унікальний ідентифікатор учасника (USUBJID); – ЧОВ (так/ні) (GO39374 та WO41554); – НЗВ (так/ні) (GO39374 та WO41554); – ЧКЕ (так/ні) (WO41554); – ТВ та позначка про цензурування (GO39374, WO41554); – ВБП та позначка про цензурування (GO39374, WO41554); – ЗВ та позначка про цензурування (WO41554); – ЧПТТ та позначка про цензурування (WO41554). <p>ЕБО, отримані з кінцевої популяційної ФК-моделі інаволісибу, використовувалися для побудови докладних профілів концентрації інаволісибу в пацієнтів досліджень GO39374 і WO41554 на основі призначеної дози (номінальної дози). Профілі співвідношення «концентрація — час» інаволісибу було</p>

змодельовано протягом інтервалу дозування в рівноважному стані (день 15). Індивідуальні рівні експозиції в рівноважному стані (площа під кривою «концентрація — час» протягом інтервалу дозування [AUC], максимальна концентрація в плазмі крові [C_{max}] та мінімальна концентрація в плазмі крові [C_{min}]) вилучалися з модельованих профілів (далі — параметри експозиції) та об'єднувалися з кожною кінцевою точкою ефективності в компанії «Сертара».

Набір даних з ефективності включав такі коваріати на вихідному рівні:

– Демографічні характеристики: вік, зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), площа поверхні тіла, етнічна приналежність, раса, стать

– Географічний регіон

– Вихідні лабораторні показники: рівень альбуміну, білірубину, лужної фосфатази, аланінтрансамінази, загального білка, лімфоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, лактатдегідрогенази, співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, рівень гемоглобіну (тільки для дослідження WO41554)

– Функціональний статус органів: рівень креатиніну в сироватці крові, кліренс креатиніну, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), категорія печінкової недостатності та категорія ниркової недостатності

– Характеристики захворювання на вихідному рівні: функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG), наявність метастазів у печінку, тип пухлини, постменопаузальний статус

– Фактичне лікування: в дослідження GO39374 статус комбінаційної терапії було класифіковано так: «монотерапія інаволісибом» — сингл, «інаволісиб + фулвестрант» або «інаволісиб + летрозол» — дублет, «інаволісиб + палбоцикліб + фулвестрант» або «інаволісиб + палбоцикліб + летрозол» — триплет

– Статус захворювання: пухлинне навантаження, лінія терапії, місцево поширений метастатичний рак (усі учасники — «так» у дослідженні WO41554), вісцеральні метастази, кількість років від моменту встановлення діагнозу місцево поширеного метастатичного раку (усі учасники — «дані відсутні» в дослідженні WO41554), кількість метастатичних вогнищ, гормонорезистентність (первинна/вторинна), мутація гена *PIK3CA* (усі учасники — «так» у дослідженні WO41554), попередня системна терапія з приводу метастазів (усі учасники — «так» у дослідженні WO41554), попередня терапія фулвестрантом / селективним деструктором естрогенових рецепторів (SERD) / інгібіторами PI3K/AKT/mTOR (усі учасники — «ні» в дослідженні WO41554), наявність вимірюваного захворювання за

	критеріями RECIST (усі учасники — «так» у дослідженні WO41554)
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Набір даних з безпеки для аналізу залежності «експозиція — безпека» було передано до компанії «Сертара» (Certara) відповідно до технічної специфікації передачі даних. Для кожного дослідження було передано окремий набір даних.</p> <p>У наданому наборі даних безпеки враховано такі побічні явища (ПЯ), що становлять інтерес:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Гіперглікемія 2 або вищого ступеня (так/ні) (GO39374 та WO41554) – Стomatит 2 або вищого ступеня (так/ні) (WO41554) – Діарея 2 або вищого ступеня (так/ні) (WO41554) – Нейтропенія 2 або вищого ступеня (так/ні) (WO41554) – Тромбоцитопенія 2 або вищого ступеня (так/ні) (WO41554) – Анемія 2 або вищого ступеня (так/ні) (WO41554) <p>Будь-яке ПЯ 3 або вищого ступеня (так/ні) (GO39374 та WO41554)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Зміна дози інвалісибу через ПЯ (так/ні) (GO39374 та WO41554) – Час до виникнення гіперглікемії 2 або вищого ступеня та позначка про цензурування (GO39374 та WO41554) – Час до виникнення stomатиту 2 або вищого ступеня та позначка про цензурування (WO41554) – Час до виникнення діареї 2 або вищого ступеня та позначка про цензурування (WO41554) – Час до виникнення нейтропенії 2 або вищого ступеня та позначка про цензурування (WO41554) – Час до виникнення тромбоцитопенії 2 або вищого ступеня та позначка про цензурування (WO41554) – Час до виникнення анемії 2 або вищого ступеня та позначка про цензурування (WO41554) – Час до будь-якого ПЯ 3 або вищого ступеня та позначка про цензурування (GO39374 та WO41554) – Час до зміни дози інвалісибу через ПЯ та позначка про цензурування (GO39374 та WO41554) <p>Параметри експозиції інвалісибу (AUC, C_{max}, C_{min}) було об'єднано з наборами даних з безпеки в компанії «Сертара». Для аналізу залежності «експозиція — безпека» використовувалися лише AUC і C_{max}, оскільки вони, імовірно, більшою мірою впливають на безпеку порівняно з C_{min}.</p> <p>Набір даних з безпеки включав усі коваріати, статус комбінаційної терапії, фактори ризику розвитку гіперглікемії на момент зарахування (RISK) та супутнє застосування кортикостероїдів — пероральна доза преднізолону 10 мг 1 р/д або еквівалент (STEROID). Значення RISK встановлювалося як 1, якщо IMT ≥ 30 або рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1C)</p>

	<p>≥5,7 % — це вказувало на високий ризик розвитку гіперглікемії під час лікування; в інших випадках значення RISK було 0.</p> <p>Оскільки інгібування сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR порушує інсуліновий сигнальний шлях, захоплення глюкози та синтез глікогену часто порушуються при лікуванні препаратами, що пригнічують ключові компоненти цього шляху, зокрема PI3Ka. Крім того, PI3Ka відіграє вирішальну роль у підтриманні гомеостазу глюкози. Отже, інгібування сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR може призвести до втрати регуляції рівня глюкози, що клінічно проявляється у вигляді гіперглікемії.</p> <p>Існує істотна відмінність у визначенні ступеня тяжкості цільових ПЯ, таких як гіперглікемія, між Загальними критеріями термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) Національного інституту раку, США (NCI), версії 4.0 (використана в дослідженні GO39374) та версії 5.0 (використана в дослідженні WO41554). Зокрема, гіперглікемію 3 ступеня за критеріями СТСАЕ версії 4.03 визначали виключно за рівнем глюкози натще >250–500 мг/дл (що міг мати або не мати клінічної значущості), тоді як визначення гіперглікемії 3 ступеня за критеріями СТСАЕ версії 5 базувалося на необхідності втручання — зокрема, призначення інсуліну або госпіталізація — а не на рівні глюкози.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналізи залежності EB було виконано відповідно до рекомендацій, викладених у настанові FDA. «Залежність «експозиція — відповідь» — дизайн дослідження, аналіз даних та регуляторне застосування» (Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications).</p> <p>Для безперервних коваріат були представлені такі описові статистичні дані: кількість пацієнтів [N], середнє значення, стандартне відхилення [CV], коефіцієнт варіації [KB, %], медіана, мінімальне та максимальне значення — окремо для вибірки для аналізу безпеки та для вибірки для аналізу ефективності. Кількість [N] і відсоток [%] відсутніх значень також було включено до зведення як для безперервних, так і для категоріальних коваріат.</p> <p>Зведення параметрів експозиції інаволісибу було наведено окремо за дослідженнями для вибірки для аналізу безпеки та вибірки для аналізу ефективності. Крім того, було представлено матриці кореляцій між параметрами експозиції із зазначенням коефіцієнтів кореляції. Кореляції між коваріатами оцінювали на основі матричних графіків кореляції з коефіцієнтами Пірсона для безперервних коваріат, діаграм розмаху для кореляції між безперервними та категоріальними коваріатами з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) та таблиці категоріальних коваріат із коефіцієнтом середньоквадратичної спряженості (ϕ-коефіцієнтом).</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Наведені в окремих звітах про клінічні випробування GO39374 та WO41554.
20. Результати ефективності	<p>Для кінцевих точок ефективності аналізи EB проводилися на основі 183 пацієнтів з дослідження GO39374; об'єднаний аналіз груп А–F забезпечив достатній розмір вибірки, але ускладнив інтерпретацію результатів. Не виявлено залежності EB для ЧОВ, НЗВ на основі моделей логістичної регресії, а також для ВВП, ТВ на основі моделей Кокса в дослідженні GO39374. Для ЧОВ і НЗВ кількість пацієнтів, що відповіли на лікування, і кількість пацієнтів, що не відповіли на лікування, була приблизно однакова між квантилями експозиції, хоча спостерігалася тенденція до вищої частоти відповіді для НЗВ у верхньому квантилі C_{min} (34,8% проти 28,4% загалом). Наявність вимірюваного захворювання за критеріями RECIST була пов'язана з вищою імовірністю відповіді на лікування. ВВП мала тенденцію бути тривалішою в пацієнтів, які отримували інаволісіб у комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом, у пацієнтів без метастазів у печінку на вихідному рівні, а також з нижчим вихідним пухлинним навантаженням. Пошукові графіки Каплана-Меєра, стратифіковані за дозами для груп сингл, дублет і триплет, показали, що пацієнти, які отримували дозу 9 мг, мали довшу ВВП порівняно з тими, хто отримував дозу 6 мг, незалежно від статусу комбінаційної терапії. Ці результати слід інтерпретувати з обережністю через обмежені дані лише для 16 пацієнтів, які отримували дозу 6 мг.</p> <p>Аналізи EB для кінцевих точок ефективності також проводилися на основі 149 пацієнтів із дослідження WO41554. Не виявлено залежності EB для ЧОВ, НЗВ, ЧКЕ на основі моделей логістичної регресії, а також для ВВП, ТВ і ЧППТ на основі моделей Кокса після поправки на вихідні характеристики, зокрема на рівень нейтрофілів. Це свідчить про те, що пацієнти отримували подібну користь при всіх рівнях експозиції після застосування дози 9 мг 1 р/д. Щодо ЗВ, то у верхньому квантилі C_{min} спостерігалася чисельно нижча виживаність порівняно з іншими квантилями, незважаючи на поправку на рівень нейтрофілів; однак в інших трьох квантилях ЗВ була подібною. Оскільки на ЗВ могли вплинути наступні терапії після припинення участі в дослідженні, а самі дані про ЗВ ще не були зрілими, ЧППТ було розглянуто як додаткову довгострокову кінцеву точку — залежності EB для неї також не виявлено.</p>
21. Результати безпеки	Для кінцевих точок безпеки аналізи EB проводилися на основі 165 пацієнтів з дослідження GO39374; пацієнти з групи F, які отримували метформін із першого дня, не були включені до аналізу. Для решти груп (А–Е) об'єднання вважалося доцільним, оскільки гіперглікемія — це ПЯ, пов'язане з механізмом дії

інаволісибу, і малоімовірно, що супутні препарати в цих групах вплинули на її частоту. Імовірність розвитку ПЯ ≥ 3 ступеня, гіперглікемії ≥ 2 ступеня та зміни дози інаволісибу через ПЯ зростала як функція параметра експозиції AUC або C_{max} . Пацієнти з факторами високого ризику розвитку гіперглікемії на момент включення в дослідження (ІМТ ≥ 30 або рівень HbA1C $\geq 5,7\%$) мали підвищену імовірність розвитку ПЯ ≥ 3 ступеня або гіперглікемії ≥ 2 ступеня; це було передбачувано, оскільки гіперглікемія — це ПЯ, пов'язане з механізмом дії інаволісибу. Також пацієнти, які отримували інаволісиб у комбінації з палбоциклібом і фулвестрантом, мали підвищений ризик розвитку ПЯ ≥ 3 ступеня; це було передбачувано, оскільки нейтропенія є найпоширенішим ПЯ палбоциклібу. Крім того, час до виникнення першого випадку ПЯ ≥ 3 ступеня, гіперглікемії ≥ 2 ступеня або зміни дози через ПЯ був коротшим у пацієнтів із вищою AUC інаволісибу.

Аналізи ЕВ для кінцевих точок безпеки також проводилися на основі 149 пацієнтів із дослідження WO41554. Не виявлено залежності ЕВ для більшості ПЯ, що становлять інтерес (ПЯ ≥ 3 ступеня, нейтропенія ≥ 2 ступеня, гіперглікемія ≥ 2 ступеня, тромбоцитопенія ≥ 2 ступеня, зміна дози інаволісибу через ПЯ, діарея ≥ 2 ступеня, стоматит ≥ 2 ступеня) на основі моделей логістичної регресії; при цьому як нижчі, так і вищі рівні експозиції інаволісибу при застосуванні клінічної дози (9 мг п/о 1 р/д у дні 1–28 кожного 28-денного циклу) були пов'язані зі схожими профілями безпеки. На основі тієї самої моделі було встановлено, що імовірність розвитку анемії ≥ 2 ступеня зростала при підвищенні C_{max} інаволісибу та нижчих вихідних рівнях гемоглобіну. Час до виникнення анемії ≥ 2 ступеня був пов'язаний із вихідним рівнем гемоглобіну та расою: коротший час спостерігався в пацієнтів з нижчим вихідним рівнем гемоглобіну та в пацієнтів монголоїдної раси; водночас після врахування цих коваріат залежності від експозиції не виявлено. Крім того, інтенсивність дозування залишалася високою та порівнянною при всіх рівнях експозиції.

Залежність між експозицією інаволісибу та ПЯ, особливо гіперглікемією ≥ 2 ступеня, була виразнішою в дослідженні GO39374, ніж у дослідженні WO41554, що, імовірно, зумовлено ширшим діапазоном досягнутих рівнів експозиції в дослідженні GO39374 порівняно з дослідженням WO41554, а також менш жорсткими критеріями участі в дослідженні щодо рівнів HbA1C і глюкози натще в дослідженні GO39374 порівняно з дослідженням WO41554.

22. Висновок (заключення)

Аналізи ЕВ для оцінки ефективності та безпеки були проведені на основі 183 пацієнтів (групи А–F) та 165 пацієнтів (групи А–E) з використанням змодельованих параметрів експозиції з дослідження GO39374.

– Залежності ЕВ для ЧОВ, НЗВ на основі моделей логістичної регресії, а також для ВВП, ТВ на основі моделей Кокса не виявлено; як нижчі, так і вищі рівні експозиції інаволісибу досягнуті в дослідженні GO39374 (діапазон доз від 3 до 12 мг, переважна більшість пацієнтів отримувала 9 мг), були пов'язані з подібною імовірністю відповіді на лікування.

– На основі аналізу «експозиція — безпека» ПЯ, що становлять інтерес, з використанням моделей логістичної регресії, імовірність розвитку ПЯ ≥ 3 ступеня, гіперглікемії ≥ 2 ступеня та зміни дози інаволісибу через ПЯ зростала як функція параметра експозиції AUC або C_{max} . Крім того, час до виникнення першого випадку ПЯ ≥ 3 ступеня, гіперглікемії ≥ 2 ступеня та зміни дози інаволісибу через ПЯ був коротшим у пацієнтів з вищим значенням AUC інаволісибу.

Аналізи ЕВ для оцінки ефективності та безпеки також були проведені на основі 149 пацієнтів у групі інаволісибу в дослідженні WO41554.

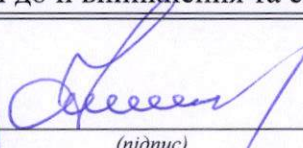
– Залежності ЕВ для ЧОВ, НЗВ та ЧКЕ на основі моделей логістичної регресії, а також для ВВП, ТВ та ЧППТ на основі моделей Кокса не виявлено; як нижчі, так і вищі рівні експозиції інаволісибу досягнуті в дослідженні WO41554 (9 мг п/о 1 р/д в дні 1–28 кожного 28-денного циклу), були пов'язані з подібними ефектами.

– Щодо ЗВ, то експозиції інаволісибу, досягнуті при застосуванні клінічної дози (9 мг п/о 1 р/д в дні 1–28 кожного 28-денного циклу), були пов'язані з подібним впливом на ЗВ, за винятком верхнього квартиля C_{min} (Q4), який демонстрував нижчу імовірність виживаності. Цей результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки дані про ЗВ ще не були зрілими та на них могли вплинути наступні терапії після припинення досліджуваного лікування.

– Залежності ЕВ для більшості ПЯ, що становлять інтерес (ПЯ ≥ 3 ступеня, нейтропенія ≥ 2 ступеня, гіперглікемія ≥ 2 ступеня, тромбоцитопенія ≥ 2 ступеня, зміна дози інаволісибу через ПЯ, діарея ≥ 2 ступеня, стоматит ≥ 2 ступеня) на основі моделей логістичної регресії не виявлено; як нижчі, так і вищі рівні експозиції інаволісибу, досягнуті при застосуванні клінічної дози (9 мг п/о 1 р/д), були пов'язані з подібними результатами щодо безпеки. Імовірність розвитку анемії ≥ 2 ступеня зростала зі збільшенням значень C_{max} , але не було встановлено залежності між часом до її виникнення та експозицією інаволісибу.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)




(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

ЗВІТ про клінічне випробування № 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АЙТОВЕБІ (ITOVEBI®)
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування онкологічних захворювань згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 26.08.2005 року № 426
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка опосередкованої СYP3A4 взаємодії лікарських засобів для інаволісибу з використанням моделювання фармакокінетики, що базується на фізіології (ФКБФ). Звіт № 1129287.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази I G039374 та GP42652
7. Період проведення клінічного випробування	Дата складання звіту: 22 лютого 2024 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в США
9. Кількість досліджуваних	Модель фармакокінетики, що базується на фізіології (ФКБФ), для інаволісибу було розроблено й уточнено з використанням фізико-хімічних властивостей, даних <i>in vitro</i> та клінічних фармакокінетичних даних, отриманих у дослідженні фази I G039374 та дослідження балансу мас у людини GP42652 (як внутрішньовенне, так і пероральне введення інаволісибу). Для отримання детальної інформації щодо даних з досліджень, включених у моделювання, див. окремі звіти цих досліджень.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою було розробити ФКБФ-модель для інаволісибу для прогнозування впливу інаволісибу на фармакокінетику чутливих субстратів СYP3A4.
11. Дизайн клінічного випробування	ФКБФ-модель, що описує всмоктування, розподіл та виведення інаволісибу, було розроблено з використанням змішаного вихідно-низхідного підходу, де для побудови моделі застосовували як дані <i>in vitro</i> , так і клінічні дані. Дані <i>in vitro</i> щодо часозалежного інгібування (ЧЗІ) СYP3A4 та каліброваного за рифампіцином індукування були включені до моделі для прогнозування взаємодії лікарських засобів (ВЛЗ).
12. Основні критерії включення	Не застосовується.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: інаволісиб. Модельовані фармакокінетичні профілі інаволісибу порівнювали з фактичними даними щодо фармакокінетики (ФК), отриманими в дослідженні балансу мас після внутрішньовенного введення дози 0,1 мг та перорального введення дози 9 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності не застосовуються. Валідаційну ФКБФ-модель було використано для оцінки ризику ВЛЗ в таких трьох сценаріях: 1) лише ЧЗІ СУРЗА4, 2) лише індукування СУРЗА4 (з використанням даних <i>in vitro</i> трьох донорів гепатоцитів), та 3) комбінований ефект ЧЗІ СУРЗА4 та індукування СУРЗА4 (з використанням даних <i>in vitro</i> трьох донорів гепатоцитів).
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується.
18. Статистичні методи	Для прогнозування ВЛЗ між інаволісибом і мідазоламом було змодельовано ФК-профілі та параметри мідазоламу (площу під кривою «концентрація — час» (AUC), максимальну концентрацію в плазмі кров (C_{max})) в присутності та відсутності інаволісибу. Для визначення величини ВЛЗ було розраховано відношення середніх геометричних (ВСГ) C_{max} та AUC.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Не застосовується для цього аналізу.
20. Результати ефективності	<p>Загалом, моделювання успішно відтворило спостережуваний ФК-профіль інаволісибу, оскільки більшість фактичних точок даних перебуває в межах 90 % інтервалу передбачення, а загальна форма ФК-профілю, отриманого шляхом моделювання, узгоджується з фактичними спостереженнями. Усі співвідношення прогноз/спостереження перебувають у межах 0,72–1,00. Узагальнюючи, ці результати свідчать, що ФКБФ-модель інаволісибу належно описує його фармакокінетику.</p> <p>Прогнозування ВЛЗ мідазоламу та інаволісибу</p> <p>Ризик ВЛЗ оцінювали в трьох сценаріях:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Сценарій № 1: прогнозовано менше ніж 1,25-кратне збільшення експозиції мідазоламу. – Сценарій № 2: прогнозовано менше ніж 1,25-кратне зменшення експозиції мідазоламу для двох із трьох серій гепатоцитів і менше ніж 2-кратне зменшення експозиції мідазоламу для всіх трьох серій гепатоцитів. – Сценарій № 3: прогнозовані значення ВСГ (діапазон) для AUC та C_{max} мідазоламу становили 0,92 (0,74–1,05) та 0,93 (0,80–1,03) відповідно. <p>Підсумовуючи, прогнозований вплив інаволісибу на ФК мідазоламу здебільшого перебуває в межах 1,25-кратного діапазону в усіх розглянутих сценаріях, що вказує на низький</p>

	ризик ВЛЗ, пов'язаний з інгібуванням або індукуванням СYP3A4 інаволісибом.
21. Результати безпеки	Не застосовується.
22. Висновок (заклучення)	<p>ФКБФ-модель для інаволісибу було розроблено й уточнено з використанням фізико-хімічних властивостей, даних <i>in vitro</i> та клінічних фармакокінетичних даних, отриманих у дослідженні фази I GO39374 та дослідження балансу мас GP42652 (як внутрішньовенне, так і пероральне введення інаволісибу). Модель було валідовано на основі фактичних даних щодо ФК інаволісибу в групах монотерапії та комбінованої терапії, а також даних щодо ФК палбоциклібу (субстрат СYP3A4), застосованого разом з інаволісибом, — обидва випадки стосуються дослідження фази I GO39374. Ця валідована ФКБФ-модель була використана для прогнозування ефекту ВЛЗ інаволісибу на чутливий субстрат СYP3A4 — мідазолам.</p> <p>Беручи до уваги, що інаволісиб має слабку ЧЗІ СYP3A4 та індукування СYP3A4, ефект інаволісибу як препарату-індуктора був спрогнозований у трьох різних сценаріях, що забезпечило впевненість у оцінці ризику ВЛЗ. Було прогнозовано, що інаволісиб — це засіб із низькою імовірністю ризику ВЛЗ щодо фармакокінетики чутливого субстрату СYP3A4 при клінічно релевантних концентраціях в усіх трьох змодельованих сценаріях: лише ЧЗІ СYP3A4, лише індукування СYP3A4 (з використанням <i>in vitro</i> даних від трьох серій гепатоцитів), та комбінований ефект ЧЗІ СYP3A4 та індукування СYP3A4 (з використанням даних <i>in vitro</i> трьох серій гепатоцитів). З урахуванням як інгібування, так і індукування СYP3A4, прогнозовані значення ВСГ (діапазон) для AUC і C_{max} мідазоламу становили відповідно 0,92 (0,74–1,05) та 0,93 (0,80–1,03), що свідчить про те, що інаволісиб у терапевтичній дозі (9 мг один раз на добу) не матиме клінічно значущого впливу на експозицію чутливого субстрату СYP3A4 — мідазоламу.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)