|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-VSM (L01951) |
| **МНН:** | Висмодегиб |
| **Торговое название** | ВИСМОДЕГИБ |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы |
| **Показание:** | Лечение рецидива базальноклеточного рака кожи после хирургического лечения; Лечение базальноклеточного рака кожи при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL01951169 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 22 декабря 2022 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 29 ноября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc120471370)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc120471371)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc120471372)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc120471373)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc120471374)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc120471375)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc120471376)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc120471377)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc120471378)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc120471379)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc120471380)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc120471381)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc120471382)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc120471383)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc120471384)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc120471385)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 15](#_Toc120471386)

[Список литературы 16](#_Toc120471387)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 16](#_Toc120471388)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 16](#_Toc120471389)

[2.1.1. Химическая формула 16](#_Toc120471390)

[2.1.2. Структурная формула 16](#_Toc120471391)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 16](#_Toc120471392)

[2.2. Лекарственная форма 17](#_Toc120471393)

[2.2.1. Название лекарственной формы 17](#_Toc120471394)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 17](#_Toc120471395)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 17](#_Toc120471396)

[2.2.4 Форма выпуска 21](#_Toc120471397)

[2.3 Правила хранения и обращения 22](#_Toc120471398)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 22](#_Toc120471399)

[2.3.2. Срок годности 22](#_Toc120471400)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 22](#_Toc120471401)

[Список литературы 22](#_Toc120471402)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 22](#_Toc120471403)

[Введение и резюме 22](#_Toc120471404)

[3.1 Доклиническая фармакология 24](#_Toc120471405)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc120471406)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 25](#_Toc120471407)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 26](#_Toc120471408)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 27](#_Toc120471409)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 28](#_Toc120471410)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 28](#_Toc120471411)

[3.2.1. Всасывание 28](#_Toc120471412)

[3.2.2. Распределение 30](#_Toc120471413)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 35](#_Toc120471414)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 35](#_Toc120471415)

[3.3.3. Генотоксичность 44](#_Toc120471416)

[3.3.4. Канцерогенность 48](#_Toc120471417)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 48](#_Toc120471418)

[3.3.6. Местная переносимость 49](#_Toc120471419)

[3.3.7. Токсикокинетика 49](#_Toc120471420)

[3.3.8. Прочие исследования 50](#_Toc120471421)

[3.3.8.1. Фототоксичность 50](#_Toc120471422)

[Список литературы 50](#_Toc120471423)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 51](#_Toc120471424)

[Введение и резюме 51](#_Toc120471425)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 54](#_Toc120471426)

[4.1.1. Фармакокинетика 54](#_Toc120471427)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 64](#_Toc120471428)

[4.2. Безопасность и эффективность 65](#_Toc120471429)

[4.2.1. Клиническая эффективность 65](#_Toc120471430)

[4.2.1.1. Результаты регистрационного исследования SHH4476g 66](#_Toc120471431)

[4.2.1.2. Результаты пострегистрационных исследований 69](#_Toc120471432)

[4.2.2. Клиническая безопасность 70](#_Toc120471433)

[4.2.2.1. Нежелательные явления по данным регистрационных исследований 72](#_Toc120471434)

[4.2.2.1.3. Отклонения в лабораторных и инструментальных исследованиях 74](#_Toc120471435)

[4.2.3. Табличный перечень нежелательных реакций 75](#_Toc120471436)

[4.2.4. Передозировка 77](#_Toc120471437)

[4.2.5. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами 77](#_Toc120471438)

[Список литературы 77](#_Toc120471439)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 78](#_Toc120471440)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 78](#_Toc120471441)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 80](#_Toc120471442)

[5.3. Инструкции для исследователя 85](#_Toc120471443)

[5.3.1. Показания к применению 85](#_Toc120471444)

[5.3.2. Противопоказания 85](#_Toc120471445)

[5.3.3. С осторожностью: 85](#_Toc120471446)

[5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 85](#_Toc120471447)

[5.3.5. Способ применения и дозы 86](#_Toc120471448)

[5.3.6. Побочное действие 87](#_Toc120471449)

[5.3.7. Передозировка 88](#_Toc120471450)

[5.3.8. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 88](#_Toc120471451)

[5.3.9. Особые указания 90](#_Toc120471452)

[5.3.10 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 93](#_Toc120471453)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 93](#_Toc120471454)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 94](#_Toc120471455)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 22 декабря 2022 г. Брошюры исследователя по препарату DT-VSM (МНН: висмодегиб), капсулы, 150 мг (производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препаратуЭриведж® (МНН: висмодегиб), капсулы, 150 мг (производитель: Патеон Инк., Канада; владелец РУ: Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария).

**Заявляемые показания:**

Метастатическая или местнораспространенная базальноклеточная карцинома у взрослых:

- При рецидиве после хирургического лечения

- При нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| ADME | Аbsorption, distribution, metabolism and excretion; всасывание, распределение, метаболизм и выведение |
| ATX | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC0-24 | Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от 0 до 24 часов после введения препарата |
| AUCtotal | степень всасывания |
| BCRP | Белок резистентности рака молочной железы |
| BSA | Body surface area, площадь поверхности тела |
| CLu | Собственноый клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CP | Циклофосфамид |
| CrCl | Клиренс креатинина |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CV | Среднее значение абсолютной биодоступности |
| CYP | Цитохром |
| EPC | Established Pharmacologic Class, установленный фармакологический класс |
| EСOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| F, Ж | Самки |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| FOLFIRI | Фторурацил, лейковорин, иринотекан |
| FOLFOX | Фторурацил, лейковорин, оксалиплатин |
| fu | Несвязанная фракция |
| fumic | фракция, не связанная в микросомах. |
| GLI | Glioma-Associated Oncogene, онкоген, ассоциированный с глиомой |
| GLP | Good laboratory practice, надлежащая лабораторная практика |
| HEPM | Human Embryonic Palatal Mesenchyma, клеточная линия небной мезенхимы эмбриона человека |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевы AUC(0-inf) х каналов сердца |
| Hh | Сигнальный путь hedgehog |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| ka | Константа скорости всасывания первого порядка |
| M | Самцы |
| MedDRA | Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности |
| MMC | Митомицин С |
| MRT | Среднее время удерживания |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | Максимальная доза без наблюдаемых эффектов |
| P‑gp | P-гликопротеин |
| Ptch1 | 12-сегментный трансмембранный рецептор Patched |
| PXR | Рецептор прегнана X |
| RECIST | Критерии оценки ответа при солидных опухолях |
| SCAR | Severe Cutaneous Adverse Reaction, серьезные кожные нежелательные реакции |
| SLD | Сумма наибольших диаметров |
| SMO | 7-сегментый трансмембранный белок Smoothend |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| UGT | UDP-глюкуронозилтрансфераза |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| ААГ | α1-кислый гликопротеин |
| АО | Акционарное общество |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| БКР | Базальноклеточный рак кожи |
| в/в | Внутривенный |
| ВМС | Внутриматочная спираль |
| ВЭЖК | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДМСО | Диметилсульфоксид |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЖХ/МС/МС | Жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия |
| КИ | Клиническое исследование |
| КСО | Классификация систем органов |
| ЛПВП | Липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | Липопротеиды низкой плотности |
| ЛСЭСП | Лекарственная сыпь с эозинофилией и системных проявлениями |
| ЛТ | Лучевая терапия |
| мБКР | Метастатический базальноклеточный рак кожи |
| мрБКР | Местно-распространенный базальноклеточный рак кожи |
| МЭД | Минимально эффективная доза |
| НД | Нормативный документ |
| НКУ | Независимое контрольное учреждение |
| НР | Нежелательные реакции |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ОГЭП | Острый генерализованный экзантематозный пустулез |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| п/к | Подкожный |
| п/о | Пероральный |
| ПЗ | Прогрессирование заболевания |
| рН | Показатель кислотности |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| СЗ | Стабилизация заболевания |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| ССД | Синдром Стивенса-Джонсона |
| ТЭН | Токсический эпидермальный некроз |
| УФ | Ультрафиолет |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ЧО | Частичный ответ |
| ЧОО | Частота объективных ответов |
| ЧСА | Человеческий сывороточный альбумин |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 22 декабря 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Известно, что базальноклеточный рак кожи (БКР) является самой часто встречающейся опухолью человека, однако распространенные формы БКР дианостируются довольно редко: по данным за 2018 год в России показатель выявления запущенных форм БКР составил 1,6 % для стадия III и 0,5 % стадия IV среди всех немеланомных опухолей кожи.

В связи с такой особенностью течения БКР, как местно-деструирующий рост, в ряде случаев невозможно выполнить радикальное хирургическое лечение первичной или рецидивирующей опухоли в связи с риском развития серьезной деформации и потери нормального функционирования в месте удаленной опухоли. Так же ограничением для радикального лечения может служить неудовлетворительное общее состояние пациента, так как в большинестве случаев БКР диагностируется в пожилом и старческом возрасте.

БКР является высокочувствительной к лучевой терапии опухолью, однако данное свойство может быть использовано в основном для лечения локализованных форм и рецидивных очагов. В связи с медленным типом роста БКР не чувствителен к цитостатической терапии, и единственным существующим способом лечения распространенных форм БКР в России является применение висмодегиба.

Висмодегиб – это низкомолекулярный ингибитор сигнального пути hedgehog (Hh). Hedgehog – лиганд, который связывается во внеклеточном пространстве с Patched (Ptch1), 12-сегментным трансмембранным рецептором на поверхности клетки и активирует Smoothend (SMO), 7-сегментый трансмембранный белок. Затем передача сигнала активированным SMO приводит к активации и перемещению в ядро факторов транскрипции Gli1, с индукцией генов-мишеней hedgehog, таких как Gli1, Ptch1, Ccnd2, FoxL1 и других, многие их которых участвуют в клеточной пролиферации, выживании клеток и ангиогенезе. В России оригинальный препарат висмодегиба Эриведж® был впервые зарегистрирован 26 сентября 2013 года.

Для изучения висмодегиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства висмодегиба.

Клиническая разработка висмодегиба включала исследования фармакокинетики однократных и многократных доз у здоровых добровольцев, пациентов с распространенными солидными опухолями (базальноклеточный рак кожи, рак яичника, колоректальный рак), многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевое исследование III фазы у пациентов с распространенным базальноклеточным раком кожи, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения висмодегиба.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, всасывание висмодегиба является насыщаемым, прием пищи не влияет на ФК висмодегиба. Среднее значение абсолютной биодоступности висмодегиба при однократном приеме 150 мг составило 31,8 (CV = 14,5 %). В объединенной плазме крови связывание висмодегиба *in vitro* с белками плазмы крови человека было высоким (97 %) и не зависело от концентрации висмодегиба в диапазоне от 1 до 100 мкМ. Одним из механизмов, лежащих в основе наблюдаемой нелинейности в общей концентрации висмодегиба, является насыщаемое связывание с ААГ (α1-кислым гликопротеином). В кале человека определены четыре основных метаболитов висмодегиба, но основные метаболиты и неизмененный висмодегиб суммарно составляли до 52% от введенной дозы. Средний период полувыведения висмодегиба составляет от 4 до 12 дней. Препарат выводится в основном с калом в виде основных метаболитов и неизмененного висмодегиба, выделение с мочей является второстепенным и составляет не более 14% от введенной дозы.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности висмодегиба (Эриведж®) были проведены у пациентов с базальноклеточным раком кожи, раком яичника, колоректальным раком.

В основном регистрационном исследовании висмодегиба приняло участие в общей сложности 104 пациента, данные об эффективности висмодегиба в основном исследовании получены от 96 пациентов. К настоящему моменту доступны данные о безопасности висмодегиба, полученные в ходе основного и дополнительных клинических исследований висмодегиба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, висмодегиб обладает статистически значимым преимуществом по первичной конечной точке (ЧОО) по результатам визуальной, рентгенологической и гистологической оценки. Основное исследование проведено в нерандомизированном дизайне ввиду редкости распространенного базальноклеточного рака кожи.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности висмодегиба, полученные в ходе регистрационных клинических исследований и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных пациентов, получавших лечение по прямым показаниям (мБКР и мрБКР), базовое исследование представляет собой исследование с одной группой, включающее 104 пациентов, еще 34 пациента с распространенным БКР были включены в объединенную популяцию безопасности. Так же представлена информация о безопасности по данным 150 пациентов из глобального постмаркетингового исследования безопасности MO25616 и около 97 пациентов из исследования расширенного доступа SHH4811.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), встречающимися у ≥ 30 % пациентов, были мышечные спазмы (74,6 %), алопеция (65,9 %), дисгевзия (58,7 %), снижение масса тела (50,0 %), утомляемость (47,1 %), тошнота (34,8 %) и диарея (33,3 %).

Наиболее частым лабораторным отклонением была гипонатриемия, зарегистрированная примерно у 30% пациентов, и степень >3 (<130-120 ммоль/л) наблюдалась примерно у 5% пациентов. Примерно у 20% больных отмечалось повышение активности трансаминаз, в основном это были повышения 1-2 степени, разрешающиеся после отмены терапии. При этом проявления токсичности не коррелировали с концентрациями висмодегиба и его метаболитов в крови.

DT-VSM, капсулы, 150 мг - воспроизведенный препарат висмодегиба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату висмодегиба Эриведж® (владелец РУ - Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), имея минимальные различия в качественном составе некоторых вспомогательных веществ при полном соответствии их количественного содержания. Для доказательства эквивалентности препарата DT-VSM были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Эриведж® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), в дозировке 150 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД - 1,0 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-VSM, капсулы, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Эриведж®, капсулы, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата висмодегиба позволит снизить цену современной противоопухолевой терапии для пациентов с распространенным базальноклеточнм раком кожи, и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

2-хлор-N-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид

## 1.2. Международное непатентованное название

Висмодегиб

## 1.3. Торговое название

Торговое название – ВИСМОДЕГИБ.

Внутреннее название - DT-VSM.

Код продукта - L01951.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - висмодегиб.

## 1.5. Фармакологическая группа

[Противоопухолевые препараты](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/kod-atc-l01-protivoopuholevye-preparaty.html). [Другие противоопухолевые препараты](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/kod-atc-l01x-drugie-protivoopuholevye-preparaty.html). [Прочие противоопухолевые препараты](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/kod-atc-l01xx-prochie-protivoopuholevye-preparaty.html).

## 1.6. Код по АТХ

L01XX43

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

Базальноклеточный рак кожи (далее БКР) – злокачественная опухоль кожи, происходящая из эпителиальных клеток – базальных клеток(кератиноцитов) эпидермиса кожи и/или эпидермиса волосяных фолликулов, самая частая немеланомная опухоль кожи. Синонимом БКР является термин «базальноклеточная карцинома»

Факторы риска развития опухолей кожи:

- воздействие на кожу ультрафиолетового излучения типа типа В (длинаволны 290–320 нм) и типа А (длина волны 320–400 нм);

- врожденный или приобретенный иммунодефицит;

- пигментная ксеродерма;

- воздействие искусственного ультрафиолета (в том числе PUVA-терапией);

- контакт с мышьяком и ионизирующей радиацией;

- предопухолевые новообразования (вроде актинического кератоза).

В клетках БКР наблюдается очень большое разнообразие соматических мутаций. Большинство этих мутаций имеют сигнатуру ультрафиолетового (УФ)-повреждения (замены цитозина на тимидин, C>T или CC>TT). Также в 58-69% спорадических (ненаследственных) случаев БКРК в опухоли отмечается потеря гетерозиготности по гену *PTCH1*, расположенного на хромосоме 9q22.3. В 44-65% случаев обнаруживаются мутации в гене TP53, расположенного нахромосоме 17q13.1.

Наследственные синдромы, в рамках которых возможно возникновение БКР:

- синдром невоидных БКР (также известен как синдром Горлина-Гольтца);

- синдром Базекса;

- синдром Ромбо;

- синдром одностороннего базальноклеточного невуса.

В России базальноклеточный рак не учитывается отдельно от других немеланомных опухолей кожи. Считается, что на БКР приходится до 80% всех случаев немеланомных опухолей кожи.

БКР считается самой распространенной опухолью у людей. Заболеваемость сильно отличается в зависимости от широты проживания и фототипа кожи. У пациентов с двумя и более очагами БКР риск появления новых очагов БКР существенно выше. Множественные БКР чаще встречаются у мужчин.

В 2018 г. в Российской Федерации немеланомными опухолями кожи заболело 78 699 человек. В структуре заболеваемости немеланомные опухоли кожи в 2018 г. составили 10,2% у мужчин и 14,6% у женщин. В 2018 г на момент диагноза была установлена стадия I – у 82,5%, стадия II – у 15,0%, стадияIII – у 1,6 %, стадия IV – у 0,5 %, стадия не установлена у 0,4 %. В 2018 г. от немеланомных опухолей кожи в России умерло 780 мужчин и 797 женщин. Средний возраст умерших – 74,1 года (оба пола), 70,5 года (мужчины), 77,6 года (женщины).

Особенностями клинической картины БКР являются местно-деструирующий медленный рост, крайне редкое метастазирование и разнообразие клинических форм [1].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Выбор тактики лечения пациентов с базальноклеточным раком следует осуществлять индивидуально. Основной целью лечения пациентов с БКР следует считать полное удаление опухоли, при этом следует добиваться максимального сохранения функции вовлеченного органа и наилучших косметических результатов. Хирургические подходы часто оказываются наиболее эффективными и действенными способами для достижения излечения, но соображения о сохранении функции, косметических результатах, предпочтениях пациента и его общем состоянии могут привести к выбору лучевой терапии в качестве основного лечения для достижения оптимального общего результата.

Для лечения местнораспространенного базальноклеточного рака кожи с метастазами в регионарныхлимфатическких узлах (III стадия) рекомендуется выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельными метастазами рака кожи и адъювантную лучевую терапию после лимфаденэктомии.

Рекомендованопринимать решение о тактике ведения пациентов метастатическим и нерезектабельным БКР в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта, принимая во внимание общее состояние пациента (в том числе с оценкой по шкале EСOG).

Пациентам с метастатическим и нерезектабельным БКР при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение лучевой терапии на область первичной опухоли и другие зоны поражения.

Пациентам с метастатическим и нерезектабельным БКР рекомендованопри отсутствии противопоказаний проводить терапию препаратом висмодегиб до прогрессирования или непереносимости.

Пациентам с первично-множественным поражением кожи БКР при наследственных синдромах (например, синдроме Горлина-Гольца) рекомендованопри отсутствии противопоказаний проводить терапию препаратом висмодегиб до прогрессирования или непереносимости.

Висмодегиб представляет собой антагонист молекулы сглаженного рецептора (SMO), связанного с G-белком, и, таким образом, ингибирует аберрантный сигнальный путь с участием генов hedgehog (Hh). Проведенные испытания показывают эффективность (объективные ответы на лечение) от 33% до 38% пациентов с метастатическим БКР и от 48% до 67% у пациентов с местно-распространенным БКРК, при медиане длительности ответа от 7,5 мес. до 33.5 мес. Это лечение применимо при рецидивирующих неоперабельных формах БКР, после неудач ЛТ или у пациентов с синдромом Горлина, а также при очень редких случаях метастатического БКР [1].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Висмодегиб – это низкомолекулярный ингибитор сигнального пути hedgehog (Hh). Hedgehog – лиганд, который связывается во внеклеточном пространстве с Patched (Ptch1), 12-сегментным трансмембранным рецептором на поверхности клетки и активирует Smoothend (SMO), 7-сегментый трансмембранный белок. Затем передача сигнала активированным SMO приводит к активации и перемещению в ядро факторов транскрипции Gli1, с индукцией генов-мишеней hedgehog, таких как Gli1, Ptch1, Ccnd2, FoxL1 и других, многие из которых участвуют в клеточной пролиферации, выживании клеток и ангиогенезе.

На основании первичных фармакологических данных и с учетом всей значимой информации о клиническом применении висмодегиба, установленный новый фармакологический класс (EPC – Established Pharmacologic Class) «ингибитор сигнального пути hedgehog», был признан для висмодегиба клинически значимым и научно обоснованным [2, 3, 6].

С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов сигнального пути hedgehog, для противоопухолевой терапии пациентов с распространенным БКР, появилась возможность достижения эффективности (объективные ответы на лечение) от 33% до 38% пациентов с метастатическим БКР и от 48% до 67% у пациентов с местно-распространенным БКРК, при медиане длительности ответа от 7,5 мес. до 33,5 мес. Это лечение применимо при рецидивирующих неоперабельных формах БКР, после неудач ЛТ или у пациентов с синдромом Горлина, а также при очень редких случаях метастатического БКР [1].

Висмодегиб – пероральный ингибитор сигнального пути hedgehog, зарегистрированый для противоопухолевой терапии у пациентов с распространенным базальноклеточным раком кожи, эффективность которого по данному показанию была продемонстрирована в основном клиническом исследовании III фазы SHH4476g [5, 7].

По результатам данного исследования висмодегиб был впервые одобрен FDA как ингибитор сигнального пути hedgehog для лечения распространенного базальноклеточного рака кожи 30 января 2012 года [2, 3].

В России оригинальный препарат Эриведж® был впервые зарегистрирован 26 сентября 2013 года [4].

Исследования эффективности и безопасности висмодегиба (Эриведж®) были проведены у пациентов с базальноклеточным раком кожи, раком яичника, колоректальным раком. Однако, по результатам исследований в этих популяциях пациентов эффективность и безопасность висмодегиба не подтвердились.

В основном регистрационном исследовании висмодегиба приняло участие в общей сложности 104 пациента, данные об эффективности висмодегиба в основном исследовании получены от 96 пациентов. К настоящему моменту доступны данные о безопасности висмодегиба, полученные в ходе основного и дополнительных клинических исследований висмодегиба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, висмодегиб обладает статистически значимым преимуществом по первичной конечной точке частота объективного ответа (ЧОО) по результатам визуальной, рентгенологической и гистологической оценки. Основное исследование проведено в нерандомизированном дизайне ввиду редкости распространенного базальноклеточного рака кожи.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), встречающимися у ≥ 30 % пациентов, были мышечные спазмы (74,6 %), алопеция (65,9 %), дисгевзия (58,7 %), снижение масса тела (50,0 %), утомляемость (47,1 %), тошнота (34,8 %) и диарея (33,3 %).

Наиболее частым лабораторным отклонением была гипонатриемия, зарегистрированная примерно у 30% пациентов, и степень >3 (<130-120 ммоль/л) наблюдалась примерно у 5% пациентов. Примерно у 20% больных отмечалось повышение активности трансаминаз, в основном это были повышения 1-2 степени, разрешающиеся после отмены терапии. При этом проявления токсичности не коррелировали с концентрациями висмодегиба и его метаболитов в крови [2,3,4,5,7].

DT-VSM, капсулы, 150 мг – воспроизведенный препарат висмодегиба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату висмодегиба Эриведж® (владелец РУ - Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), минимальные различия в качественном составе некоторых вспомогательных веществ при полном соответствии их количественного содержания. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-VSM в дозировке 150 мг в сравнении с референтным препаратом Эриведж® в дозировке 150 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-VSM, капсулы, 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Эриведж®, капсулы, 150 мг (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата висмодегиба позволит снизить цену современной противоопухолевой терапии распространенного базальноклеточного рака кожи.

## Ожидаемые показания к применению

Метастатическая или местнораспространенная базальноклеточная карцинома у взрослых:

- При рецидиве после хирургического лечения.

- При нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

## Список литературы

1. [Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи. 2020 г.](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/bazalnokletochnyj_rak.pdf)
2. [Assessment report. Erivedge vimodegib.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erivedge-epar-public-assessment-report_en.pdf) Procedure No.: EMEA/H/C/002602.
3. [EMA. Erivedge. ANNEX I.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_en.pdf) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
4. [Инструкция по медицинскому применению препарата Эриведж®.](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a5442cc8-82c8-4e9c-8922-efcb017b4b8c) 2020. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=a5442cc8-82c8-4e9c-8922-efcb017b4b8c
5. [A.Sekulic](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sekulic%20A%5BAuthor%5D), [M.R.Migden](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Migden%20MR%5BAuthor%5D), [A.E.Oro](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Oro%20AE%5BAuthor%5D) et al. [Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278761/pdf/nihms430813.pdf).// [N Engl J Med. 2012 Jun 7; 366(23): 2171–2179.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22670903)
6. [D.D. Von Hoff](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Von+Hoff+DD&cauthor_id=19726763), [P.M. LoRusso](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=LoRusso+PM&cauthor_id=19726763), [C.M. Rudin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rudin+CM&cauthor_id=19726763) et al. [Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0905360?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov).// N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1164-72.
7. [P.M.LoRusso](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=LoRusso%20PM%5BAuthor%5D), [C.M.Rudin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rudin%20CM%5BAuthor%5D), [J.C.Reddy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Reddy%20JC%5BAuthor%5D) et al. [Phase I Trial of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Refractory, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244484/pdf/nihms476942.pdf).// [Clin Cancer Res. 2011 Apr 15; 17(8): 2502–2511.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=21300762)

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

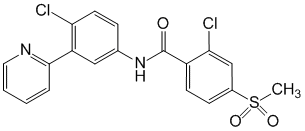
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

## 2.1.1. Химическая формула

C19H14Cl2N2O3S

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула висмодегиба.



**Молекулярная масса:** 958,224 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Висмодегиб редставляет собой кристаллический порошок от белого до желто-коричневого цвета c pH-зависимой растворимостью от 0,1 мкг/мл при pH 7 до 0,99 мг/мл при pH 1.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Капсулы.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-VSM планируется выпускать в единственной дозировке 150 мг.

Твердые желатиновые капсулы с корпусом и крышкой желтого цвета. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-VSM в дозировке 150 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 150 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |
| Висмодегиб | 150,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 101 | 87,3 мг |
| Лактоза моногидрат | 71,5 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 7,0 мг |
| Повидон К-25 | 10,5 мг |
| Натрия крахмала гликолят (тип А) | 17,5 мг |
| Тальк | 3,5 мг |
| Магния стеарат | 1,7 мг |
| **Масса содержимого капсулы:** | **349,0 мг** |
| *Капсула твердая желатиновая:* | |
| *Корпус*: титана диоксид – 1,0000 %; оксид железа желтый – 0,5000 %; желатин – до 100 %. | 76,0 мг |
| *Крышка*: титана диоксид – 1,0000 %; оксид железа желтый – 0,5000 %; желатин – до 100 %. |
| **Масса капсулы:** | **425,0 мг** |

Препарат DT-VSM, капсулы, 150 мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Эриведж® (владелец РУ - Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), имея минимальные различия в качественном составе некоторых вспомогательных веществ при полном соответствии их количественного содержания.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 150 мг. Сопоставление составов DT-VSM (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Эриведж® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-VSM (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Эриведж® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария) в дозировке 150 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 150 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-VSM** | **Эривеж®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Висмодегиб | 150,0 мг | 150,0 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав субстанции - смеси (2 %):* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 101 | 87,3 мг | 87,3 мг |
| Лактоза моногидрат | 71,5 мг | 71,5 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 7,0 мг | 7,0 мг |
| Повидон К-25 | 10,5 мг | - |
| Повидон К-29/32 | - | 10,5 мг |
| Натрия крахмала гликолят (тип А) | 17,5 мг | - |
| Карбоксиметилкрахмал натрия | - | 17,5 мг |
| Тальк | 3,5 мг | 3,5 мг |
| Магния стеарат | 1,7 мг | 1,7 мг |
| **Масса содержимого капсулы:** | **349,0 мг** | **349,0 мг** |
| *Капсула твердая желатиновая:* | | |
| *Корпус*: титана диоксид – 1,0000 %; оксид железа желтый – 0,5000 %; желатин – до 100 %. | 76,0 мг | - |
| *Крышка*: титана диоксид – 1,0000 %; оксид железа желтый – 0,5000 %; желатин – до 100 %. |
| Корпус: краситель железа оксид красный (Е172), титана диоксид (Е171), желатин. | - | 71-81 мг |
| Крышка: краситель железа оксид черный (Е172), титана диоксид (Е171), желатин. |
| Чернила для нанесения надписи на капсуле: шеллак, краситель железа оксид черный (Е172). |
| **Масса капсулы:** | **425,0 мг** | **425,0 мг** |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-VSM были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Эриведж® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария) в дозировке 150 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали четыре среды растворения: 1,0 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты (среда по НД), буферный раствор с pH 1,2, ацетатный буферный раствор с pH 4,5 и фосфатный буферный раствор с pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин выполняли методом УФ-спектрометрии.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде по НД (1,0 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты) наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки. Также, после математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде растворения буферный раствор pH 1,2. В средах растворения – ацетатный буферный раствор с рН 4,5 и фосфатный буферный раствор с рН 6,8 действующее вещество практически не растворяется (высвобождение менее 10 %), поэтому сравнение профилей растворения в этих средах нецелесообразно. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-VSM, капсулы, 150 мг в сравнении с препаратом Эриведж®, капсулы, 150 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося действующего**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-VSM**  **(серия 011122)** | **Эриведж®**  **(серия 1096B03)** |
| 1,0 % раствор натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты (среда НД) | 10 | 75,5 | 80,0 |
| 15 | 90,1 | 85,4 |
| 20 | 93,5 | 87,1 |
| 30 | 95,8 | 88,5 |
| 45 | 97,9 | 90,2 |
| 60 | 97,8 | 92,3 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Буферный раствор с pH 1,2 | 10 | 56,6 | 47,4 |
| 15 | 66,6 | 58,0 |
| 20 | 71,9 | 65,6 |
| 30 | 78,3 | 68,8 |
| 45 | 83,8 | 74,0 |
| 60 | 88,1 | 77,1 |
| ***фактор подобия f2*** | | **52** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 3,1 | 2,3 |
| 15 | 3,2 | 2,4 |
| 20 | 3,1 | 2,6 |
| 30 | 3,3 | 2,7 |
| 45 | 3,1 | 2,5 |
| 60 | 3,4 | 2,6 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 2,3 | 1,8 |
| 15 | 2,6 | 1,8 |
| 20 | 2,7 | 1,8 |
| 30 | 2,8 | 2,0 |
| 45 | 3,0 | 2,0 |
| 60 | 3,0 | 2,0 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-VSM и Эриведж® в дозировке 150 мг в 1,0 % растворе натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-VSM и Эриведж® в дозировке 150 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-VSM и Эриведж® в дозировке 150 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения ействующего вещества из препаратов DT-VSM и Эриведж® в дозировке 150 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-VSM (АО «Р-Фарм») и Эриведж® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария) в дозировке 150 мг показана эквивалентность растворения для 1,0 % раствора натрия лаурилсульфата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты (среда по НД) и буферного раствора рН 1,2, что подтверждает эквивалентную кинетику растворения препаратов и позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4 Форма выпуска

Капсулы, 150 мг.

По 28 капсул в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

## Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ВИСМОДЕГИБ, капсулы, 150 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация и «Эриведж,® капсулы, 150 мг» производства «Патеон Инк.», Канада от 22 ноября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-VSM (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат висмодегиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату висмодегиба Эриведж®, капсулы, 150 мг (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), имея минимальные различия в качественном составе некоторых вспомогательных веществ при полном соответствии их количественного содержания, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-VSM, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата висмодегиба. Поскольку лекарственный препарат DT-VSM является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований висмодегиба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Висмодегиб – это низкомолекулярный ингибитор сигнального пути hedgehog (Hh). Hedgehog – лиганд, который связывается во внеклеточном пространстве с Patched (Ptch1), 12-сегментным трансмембранным рецептором на поверхности клетки и активирует Smoothend (SMO), 7-сегментый трансмембранный белок. Затем передача сигнала активированным SMO приводит к активации и перемещению в ядро факторов транскрипции Gli1, с индукцией генов-мишеней hedgehog, таких как Gli1, Ptch1, Ccnd2, FoxL1 и других, многие из которых участвуют в клеточной пролиферации, выживании клеток и ангиогенезе.

На основании первичных фармакологических данных и с учетом всей значимой информации о клиническом применении висмодегиба, установленный новый фармакологический класс (EPC – Established Pharmacologic Class) «ингибитор сигнального пути hedgehog», был признан для висмодегиба клинически значимым и научно обоснованным.

Фармакологические исследования безопасности висмодегиба включали исследования связывания с рецепторами *in vitro,* оценку ингибирования ионных токов через каналы hERG *in vitro* и фармакологическое исследование сердечно-сосудистой безопасности у собак. Висмодегиб не обладал значительным кардиотоксическим потенциалом.

Токсическое воздействие на костную и зубную ткань (закрытие эпифизарной пластинки роста, аномалии развития резцов, отсутствие зубов, дегенерация/некроз одонтобластов, образование заполненных жидкостью кист в пульпе зуба, окостенение корневого канала и кровоизлияния, приводящие к переломам или выпадению зубов) наблюдалось у крыс, которым перорально многократно вводили висмодегиб в токсикологических исследованиях. Эти токсические свойства согласуются с фармакологической активностью висмодегиба в отношении ингибирования пути hedgehog.

Другие токсические эффекты, наблюдаемые у крыс и собак, которым перорально вводили висмодегиб, включали повышение уровня общего холестерина в 3 и 5 раз, соответственно, что включало изменения как ЛПВП, так и ЛПНП. Эти изменения, как правило, были обратимыми, не считались неблагоприятными, ввиду отсутствия соответствующих гистопатологических изменений или изменений уровней триглицеридов в сыворотке крови, а также отсутствия аналогичных наблюдений в клинической практике.

У крыс наблюдалось уменьшение количества вкусовых рецепторов на языке после 26 недель введения висмодегиба в дозе ≥ 50 мг/кг/сут, и в отношении этого эффекта наблюдалась тенденция к обратимости после 8 недельного периода восстановления. В клинических испытаниях с применением висмодегиба частыми нежелательными явлениями (частота ≥ 10 %) были дисгевзия и агевзия, которые, вероятно, коррелировали с уменьшением числа вкусовых рецепторов у крыс.

У двух крыс, которым перорально вводили висмодегиб в дозе 100 мг/кг/сут в течение 26 недель, развилась пиломатрикома, доброкачественная опухоль, возникающая из волосяного фолликула. Клиническая значимость этого наблюдения не известна.

Другими частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались в клинических исследованиях висмодегиба, и которые также наблюдались у животных, были алопеция (крысы и собаки) и мышечные спазмы (тремор и подергивания лап у крыс, которым вводили висмодегиб в течение 4 недель или дольше в дозе ≥ 50 мг/кг/сут).

Токсикологические исследования при многократном введении крысам и собакам показали, что висмодегиб потенциально может ухудшать мужскую и женскую репродуктивную функцию и фертильность у человека. Кроме того, у женщин детородного возраста во время клинических исследований висмодегиба наблюдалась аменорея.

В исследовании эмбриофетотоксичности висмодегиб обладал тератогенным потенциалом и обладал эмбриотоксическими и фетотоксическими свойствами. Беременным крысам вводили перорально висмодегиб в дозах 10, 60 или 300 мг/кг/сут в период органогенеза. Пред- и постимплантационная гибель была увеличена при дозах ≥ 60 мг/кг/сут, включая раннюю резорбцию 100% плодов. Доза 10 мг/кг/сут приводила к порокам развития (в том числе отсутствию и/или сращению пальцев, открытой промежности и черепно-лицевым аномалиям), к задержке развития или к появлению вариантов развития (включая расширенную почечную лоханку, расширенный мочеточник, неполную оссификацию или отсутствие оссификации сегментов грудины, центров позвонков или проксимальных фаланг и когтей). Потенциальная тератогенность, обусловленная экспозицией висмодегиба у беременных женщин, вызывает особую озабоченность, учитывая ключевую роль передачи сигналов hedgehog в период раннего эмбрионального развития и опубликованные сообщения о пороках развития у потомства беременных животных, подвергавшихся воздействию ингибиторов hedgehog (например, циклопамина) во время беременности.

Была проведена стандартная серия исследований генотоксичности висмодегиба. Висмодегиб не обладал мутагенным потенциалом в анализе обратных мутаций бактерий *in vitro* (тест Эймса) и не был кластогенным в анализе хромосомных аберраций человека *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека или в микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo*.

## 3.1 Доклиническая фармакология

В фармакологических исследованиях оценивали связывание и активность висмодегиба в клетках мышей и человека с вектором экспрессии люциферазы, связанным с репортерным геном Gli 1. Исследования на моделях животных с опухолями аллотрансплантата Ptch1+/- мышиной медуллобластомы вместе с ксенотрансплантатами аденокарциномы толстой кишки и поджелудочной железы, полученными от пациентов, продемонстрировали ингибирование роста опухоли висмодегибом у мышей. Для оценки ингибирования пути Hh в рамках фармакологических исследований висмодегиба также использовали волосяные фолликулы и кожную ткань мышей. На основании первичных фармакологических данных и с учетом всей значимой информации о клиническом применении висмодегиба, установленный новый фармакологический класс (EPC – Established Pharmacologic Class) «ингибитор сигнального пути hedgehog», был признан для висмодегиба клинически значимым и научно обоснованным.

Фармакологические исследования безопасности висмодегиба включали исследования связывания с рецепторами *in vitro,* оценку ингибирования тока ионов через каналы hERG *in vitro* и фармакологическое исследование сердечно-сосудистой безопасности у собак, находящихся в сознании под телеметрическим наблюдением. Значимого нецелевого связывания с обычными фармакологическими рецепторами *in vitro* не наблюдалось.Висмодегиб не обладал значительным кардиотоксическим потенциалом, исходя из низкой эффективности блокирования канала hERG *in vitro* и отсутствия существенного влияния на параметры ЭКГ или артериальное давление у собак [1,3,4,5].

**3.1.1. Механизм действия**

Висмодегиб является низкомолекулярным ингибитором пути hedgehog, доступным при приеме внутрь. Передача сигналов по пути hedgehog через трансмембранный белок Smoothened (SMO) приводит к активации и ядерной локализации факторов транскрипции онкогена, ассоциированного с глиомой (GLI – Glioma-Associated Oncogene), и к индукции генов-мишеней hedgehog. Многие из этих генов участвуют в пролиферации, выживании и дифференцировке клеток. Висмодегиб связывается с белком SMO и ингибирует его, тем самым блокируя передачу сигнала hedgehog [1,2].

В фармакологических исследованиях оценивали связывание и активность висмодегиба в клетках мышей и человека с вектором экспрессии люциферазы, связанным с репортерным геном Gli 1. Исследования на моделях животных с опухолями аллотрансплантата Ptch1+/- мышиной медуллобластомы вместе с ксенотрансплантатами аденокарциномы толстой кишки и поджелудочной железы, полученными от пациентов, продемонстрировали ингибирование роста опухоли висмодегибом у мышей. Для оценки ингибирования пути Hh в рамках фармакологических исследований висмодегиба также использовали волосяные фолликулы и кожную ткань мышей. На основании первичных фармакологических данных и с учетом всей значимой информации о клиническом применении висмодегиба, установленный новый фармакологический класс (EPC – Established Pharmacologic Class) «ингибитор сигнального пути hedgehog», был признан для висмодегиба клинически значимым и научно обоснованным [1, 2, 3, 6].

**3.1.2. Первичная фармакодинамика**

Висмодегиб ингибировал передачу сигналов Hh с IC50 12,7 нМ в клеточной линии мыши 10T1/2 и с IC50 2,8 нМ в чувствительной к Hh клеточной линии небной мезенхимы эмбриона человека (HEPM – Human Embryonic Palatal Mesenchyma). Висмодегиб проявляет эту активность за счет связывания с SMO и его ингибирования.

Висмодегиб оценивали на предмет способности ингибировать рост подкожных (п/к) аллотрансплантатов мышиной медуллобластомы, которые стимулируются конститутивной активацией пути Hh, вызванной мутацией гена *Ptch1*. При введении по 100 мг/кг 2 раза в сутки висмодегиб вызывал регрессию прижившихся аллотрансплантатов медуллобластомы *Ptch1+/-*. ФД-влияние висмодегиба на экспрессию *Gli1* определяли после однократного п/о применения в дозе 1, 10 или 50 мг/кг в этой модели. В целом, ФД-влияние висмодегиба, по-видимому, зависело от дозы и концентрации в плазме крови. Экспрессия *Gli1* в опухолях максимально ингибировалась при концентрациях > 1 мкМ.

Висмодегиб оценивали на предмет способности ингибировать рост п/к ксенотрансплантатных опухолей путем ингибирования паракринной передачи сигналов Hh между опухолью и окружающей стромой. Доза два раза в сутки (2 раза/сут) значительно замедляла рост в модели колоректального ксенотрансплантата пациента, D5123, у бестимусных мышей с минимальной эффективной дозой (МЭД) 69 мг/кг. МЭД противоопухолевой активности коррелировала с дозой, необходимой для максимальной передачи сигналов Hh в опухолях в течение 12-18 часов. Аналогичный эффект висмодегиба при дозировке два раза в сутки наблюдался также на подкожной модели ксенотрансплантата колоректального рака человека LS180 [1, 3, 4, 5].

**Таблица 3-1.** Результаты иссле**д**ований первичной фармакодинамики.

| **Номер исследования** | **Название исследования** |
| --- | --- |
| *In vitro* | |
| 06-0636 | Оценка GDC-0449 в анализе репортерного гена GLI-люциферазы |
| *In vivo* | |
| 04-0242 K | Реакция подкожных гетерозиготных ксенотрансплантатов медуллобластомы мыши, опосредованных геном Patched, на GDC-0449.23, вводимый в дозе 100 мг/кг два раза в сутки |
| 09-2968 | Исследование увеличения дозы GDC-0449.23 в сравнении с подкожными аллотрансплантатами *Ptch+/- p53+/+* мышиной медуллобластомы (SRC 125826, Пассаж 6) у самок CD-1 бестимусных мышей |
| 09-0633 | Характеристика ФК/ФД дозозависимого ответа на ингибитор пути hedgehog GDC-0449 по сравнению с подкожными аллотрансплантатами *Ptch+/*- *p53+/+*мышиной медуллобластомы у самок CD-1 бестимусных мышей |
| D5123-05-04 | Определение минимальной эффективной дозы GDC-0449.23 для ингибирования роста подкожных ксенотрансплантатов первичной колоректальной карциномы D5123 |
| D5123-05-06 | Фармакокинетическое/фармакодинамическое исследование введения GDC-0449.23 при ксенотрансплантате первичной колоректальной карциномы человека D5123 |
| 05-1039 D | Определение минимальной эффективной дозы GDC-0449.23 в модели ксенотрансплантата колоректальной карциномы человека LS180: эффективность и ФК/ФД |
| D5124-06-02 | Влияние GDC-0449.23 в дозе 69 мг/кг два раза в сутки отдельно или с гемцитабином на рост ксенотрансплантата первичной аденокарциномы поджелудочной железы человека D5124 |

### 3.1.3. Вторичная фармакодинамика

ФК/ФД исследование было проведено для подтверждения использования волосяных фолликулов и/или кожи в качестве суррогатных тканей для мониторинга активности висмодегиба. Пероральное применение 100 мг/кг висмодегиба 2 раза/сут, всего 5 полных доз, привело к значительному подавлению РНК *Gli1 (mGli1)* мышей в волосяных фолликулах и биоптатах кожи в фазу анагена, собранных через 4 часа после последней дозы. Подавление пути CLI наблюдалось в большей степени в коже, нежели в волосяных фолликулах, независимо от фазы цикла роста волос. Большее кратное снижение экспрессии *Gli1* было обнаружено в коже в анагеновой фазе (в 9,3 раза) по сравнению с телогеновой фазой (в 3,6 раза), тогда как *Gli1* в волосяных фолликулах был ингибирован сходным образом в телогеновую и анагеновую фазы (в 1,5 раза) [1, 3].

### 3.1.4. Фармакологическая безопасность

**Таблица 3-2.** Программа исследований фармакологической безопасности.

| **Номер исследования** | **Название исследования** | **Результаты** |
| --- | --- | --- |
| 04-1008-1791 | Скрининг профиля «hit» с GDC-0449.1 | Висмодегиб оценивали на предмет способности ингибировать связывание радиолиганда с 43 рецепторами из рекомбинантных и нерекомбинантных клеток, идентифицированных как потенциальные медиаторы побочной фармакологической активности. В концентрации 9,2 мкМ висмодегиб не оказывал биологически значимого влияния на связывание радиолиганда ни с одним из нецелевых рецепторов. |
| 04-1278-1791 | Скрининг профиля «lead» с GDC-0449.1 |
| 05-0606 | Влияние GDC-0449.1 на клонированные калиевые каналы hERG, экспрессируемые в клетках млекопитающих | Эффекты висмодегиба *in vitro* на ионный ток, опосредованный каналом hERG (IKr; быстро активирующийся, калиевый ток замедленного выпрямления в кардиомиоцитах), оценивали в клетках HEK293, стабильно экспрессирующих калиевые каналы hERG, в режиме фиксации напряжения. В концентрациях 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 80 мкМ висмодегиб ингибировал ток калия hERG на (среднее ± СОШ) 4,9 ± 0,5 %, 14,4 ± 0,3 %, 40 ± 0.4 % и 77 ± 0,8 %, соответственно, по сравнению с 0,2 ± 0,1 % в контроле, обработанном неактивной основой. IC50 для влияния висмодегиба на ток калия hERG составил 37,2 мкМ, что примерно в 340 раз превышает типичную концентрацию свободного лекарственного средства в плазме крови у пациентов в равновесном состоянии (0,11 мкМ на основании типичной общей концентрации лекарственного средства в плазме крови, составляющей 22,3 мкМ). |
| 05-1458 | Фармакологическое исследование сердечно-сосудистой безопасности перорального введения GDC-0449.1 через зонд у собак породы бигль, находящихся в сознании | Введение висмодегиба в дозе 600 или 2000 мг/кг не оказывало токсикологически значимого влияния на результаты ЭКГ (интервал RR, интервал QT или интервал QT с поправкой на изменения частоты сердечных сокращений), показатели артериального давления, включая частоту сердечных сокращений, систолическое, диастолическое, среднее артериальное и пульсовое давление (систолическое –диастолическое) или на температуру тела. Полное сканирование сигналов ЭКГ в II отведении не выявило отклонений после введения препарата.  В пилотном исследовании токсичности однократного введения у собак максимальная концентрация висмодегиба у собак, получавших дозу 2000 мг/кг, примерно в 4 раза превышала типичную концентрацию препарата в плазме крови у пациентов в равновесном состоянии (22,3 мкМ). |

### 3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Исследований фармакодинамических лекарственных взаимодействий висмодегиба не проводили [1].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетические исследования висмодегиба при однократном введении были проведены на мышах (исследование 05-0547), крысах (исследование 05-0657), собаках (исследование 05-1405) и обезьянах (исследование 04-0745). Концентрации висмодегиба в исследованиях определяли количественно методом жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС), который был разработан и валидирован в плазме крови как крыс, так и собак [1-5, 7].

### 3.2.1. Всасывание

Фармакокинетические исследования висмодегиба при однократном введении были проведены на мышах (исследование 05-0547), крысах (исследование 05-0657), собаках (исследование 05-1405) и обезьянах (исследование 04-0745). Висмодегиб вводили животным однократно внутривенно в 0,5 % метилцеллюлозе с 0,2 % Tween-80 (MCT) в дозах 2 мг/кг (собаки и обезьяны) или 5 мг/кг (мыши и крысы) и однократно внутривенно в дозе 1 мг/кг. Висмодегиб вводили в качестве свободного основания во всех фармакокинетических исследованиях, за исключением исследования на яванских макаках, в котором животным вводили гидрохлоридную соль. Фармакокинетические параметры представлены в таблице 3-3 ниже [1-5, 7].

**Таблица 3-3.** Результаты фармакокинетических исследований висмодегиба.

| **Показатель** | **Мыши CD-1** | **Крысы Спрег-Доули** | **Собаки Бигль** | **Яванские макакиa** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *В/в ведение* | | | | |
| Количество/животные | 27 | 3 | 3 | 3 |
| (3/временная точка) |
| Пол | Самки | Самцы | Самцы | Самцы |
| Доза (мг/кг) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| CL (мл/мин/кг) | 23 | 4,65 ± 1,81 | 0,338 ± 0,203 | 19,3 ± 6,93 |
| T1/2 (ч) | 0,976 | 1,32 ± 0,258 | 41,8 ± 19,8 | 0,581 ± 0,0922 |
| MRT (ч) | 1,22 | 1,89 ± 0,508 | 62,3 ± 30,0 | 0,855 ± 0,101 |
| Vss (л/кг) | 1,68 | 0,490 ± 0,0653 | 1,03 ± 0,119 | 0,984 ± 0,342 |
| *П/о введение* | | | | |
| Количество/животные | 27 | 3 | 3 | 3 |
| (3/временная точка) |
| Пол | Самки | Самцы | Самцы | Самцы |
| Доза (мг/кг) | 5 | 5 | 2 | 2 |
| Cmax (нг/мл) | 311 | 2760 ± 1020 | 591 ± 97,7 | 162 ± 121 |
| (52,0 ± 46,6) a |
| Tmax (ч) | 1 | 0,667 ± 0,289 | 9,33 ± 12,7 | 2,00 ± 0,00 |
| (2,00 ± 0,00) a |
| AUCinf  (нг \* ч/мл) | 696 | 10500 ± 3150 | 39400 ± 5800 | 256 ± 112 |
| F (%) b | 19,2 | 52,9 | 32,9 | 13,4 ± 2,07 |
| Почечный клиренс | Н/Д c | 0,00149 ± 0,00101d | 0,000464 ± 0,000435e | Н/Д f |
| (мл/мин/кг) |
| Примечание:  AUCinf = площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности; CL = плазменный клиренс; Cmax = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови; F = биодоступность; в/в = внутривенно; MRT = среднее время удерживания; Н/Д = не доступно; п/о = перорально; T1/2 = период полувыведения; Tmax = время достижения Cmax; Vss = объем распределения в равновесном состоянии.  a GDC-0449 вводили обезьянам перорально в MCT или в 80 % PEG400 (параметры введения в 80 % PEG 400 указаны в скобках, если таковые имеются).  b Основой для перорального введения во всех представленных здесь оценках биодоступности была MCT.  c У мышей образцы мочи не собирали.  d Почечный клиренс оценивали в группах с в/в и п/о введением.  e Почечный клиренс оценивался только в группе с в/в введением.  f  GDC-0449 в моче не обнаруживался. | | | | |

Фармакокинетику при многократном применении оценивали в токсикокинетических исследованиях. Временные профили экспозиции в плазме крови, полученные в исследованиях хронической токсичности на крысах и собаках, показаны на рисунке 3-1 ниже. Кривые, полученные в других исследованиях токсичности с тем же видом животных, показали аналогичную картину [1, 3-5, 7].

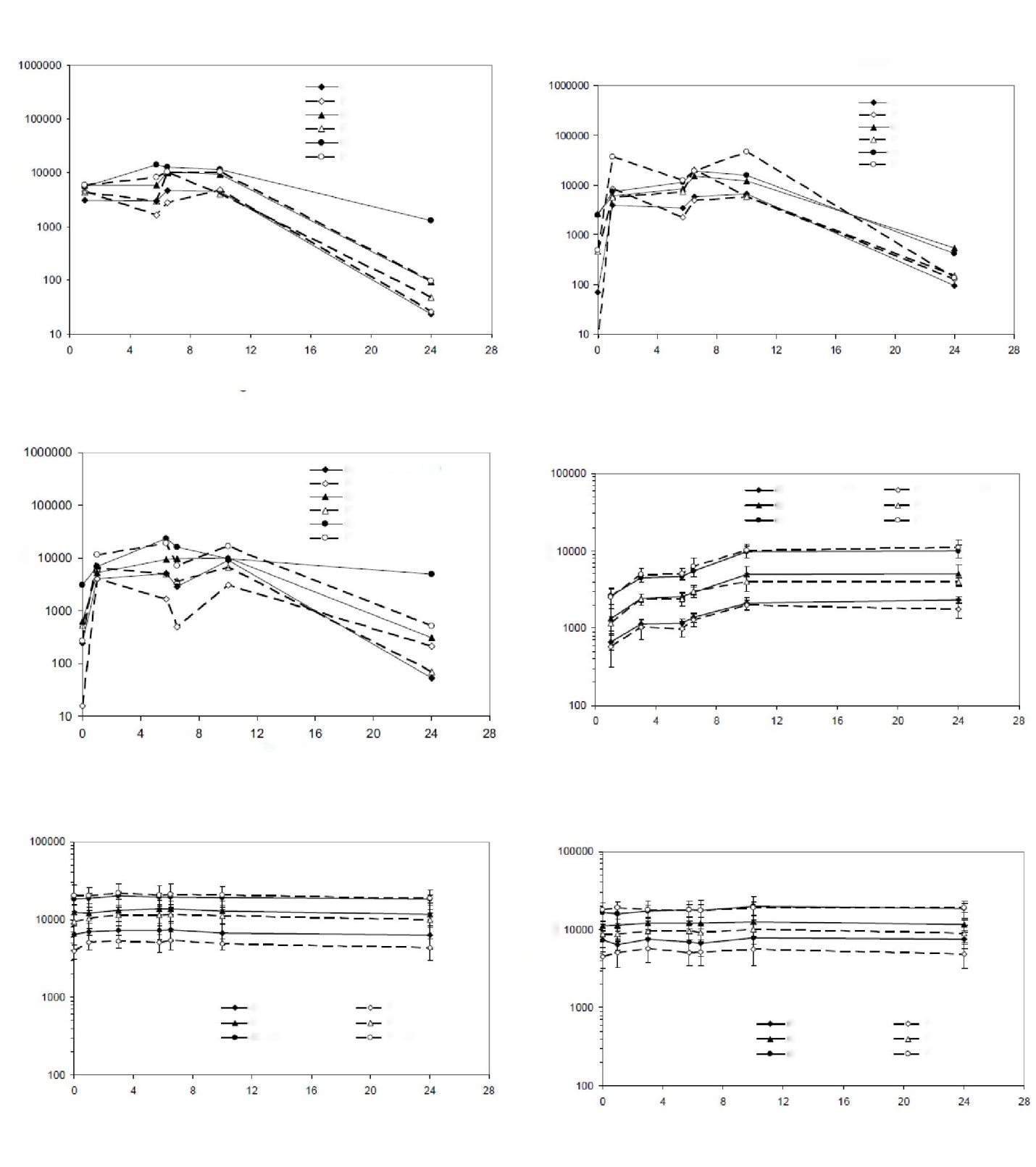
**Рисунок 3-1.** Временные профили экспозиции висмодегиба в плазме крови по результатам исследований доклинической фармакокинетики.

Время (ч)

Время (ч)

Концентрация (нг/мл)

Концентрация (нг/мл)



Время (ч)

Время (ч)

Концентрация (нг/мл)

Концентрация (нг/мл)

M - 7,5 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 7,5 мг/кг 2 раза/сут

M - 25 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 25 мг/кг 2 раза/сут

M - 50 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 50 мг/кг 2 раза/сут

1-й день: Средние концентрации GDC-0449 в плазме крови после

п/о доз GDC-0449 два раза в сутки у самцов и самок крыс

M - 7,5 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 7,5 мг/кг 2 раза/сут

M - 25 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 25 мг/кг 2 раза/сут

M - 50 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 50 мг/кг 2 раза/сут

91-й день: Средние концентрации GDC-0449 в плазме крови после

п/о доз GDC-0449 два раза в сутки у самцов и самок крыс

Время (ч)

Концентрация (нг/мл)

M - 7,5 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 7,5 мг/кг 2 раза/сут

M - 25 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 25 мг/кг 2 раза/сут

M - 50 мг/кг 2 раза/сут

Ж - 50 мг/кг 2 раза/сут

182-й день: Средние концентрации GDC-0449 в плазме крови после

п/о доз GDC-0449 два раза в сутки у самцов и самок крыс

Время (ч)

Концентрация (нг/мл)

Ж - 2,5 мг/кг 2 р/сут

Ж - 7,5 мг/кг 2 р/сут

Ж - 25 мг/кг 2 р/сут

M - 2,5 мг/кг 2 р/сут

M - 7,5 мг/кг 2 р/сут

M - 25 мг/кг 2 р/сут

1-й день: Средние по группе (± SD) концентрации GDC-0449 в плазме крови

после применения п/о доз GDC-0449 два раза в сутки у самцов и самок собак

Время (ч)

Ж - 2,5 мг/кг 2 р/сут

Ж - 7,5 мг/кг 2 р/сут

Ж - 25 мг/кг 2 р/сут

M - 2,5 мг/кг 2 р/сут

M - 7,5 мг/кг 2 р/сут

M - 25 мг/кг 2 р/сут

Концентрация (нг/мл)

92-й день: Средние по группе (± SD) концентрации GDC-0449 в плазме крови

После п/о доз GDC-0449 два раза в сутки у самцов и самок собак

183-й день: Средние по группе (± SD) концентрации GDC-0449 в плазме крови

после применениятп/о доз GDC-0449 два раза в сутки у самцов и самок собак

Концентрация (нг/мл)

Время (ч)

M - 2,5 мг/кг 2 р/сут

M - 7,5 мг/кг 2 р/сут

M - 25 мг/кг 2 р/сут

Ж - 2,5 мг/кг 2 р/сут

Ж - 7,5 мг/кг 2 р/сут

Ж - 25 мг/кг 2 р/сут

### 3.2.2. Распределение

Связывание висмодегиба с белками плазмы крови *in vitro* оценивали методом равновесного диализа с использованием [14C]-висмодегиба (исследование 06-0526). Связывание с белками оценивали при концентрациях висмодегиба 1, 10 и 100 мкМ в плазме крови мышей, крыс, кроликов, собак, яванских макак и человека. Висмодегиб, по-видимому, активно связывается с белками (степень связывания > 95% у всех видов). Степень связывания составляла от 98,1 до 98,44% (крысы), от 95,8 до 95,9% (собаки) и от 96,0 до 97,0% (человек).

Висмодегиб связывается с альфа1-кислым гликопротеином в зависимости от концентрации. Напротив, связывание с альбумином сыворотки крови человека зависело не от концентрации висмодегиба, а от концентрации белка (исследование 10-2576).

Висмодегиб, по-видимому, не имел преимущественного распределения в эритроциты, при этом соотношение распределения между цельной кровью и плазмой крови варьировало от 0,608 до 0,881 у мышей, крыс, собак, обезьян и человека в объединенной цельной крови (исследование 06-0599).

[14C]-висмодегиб широко распределялся в тканях при оценке методом количественной авторадиографии всего тела у крыс (исследование 08-0915). Самые высокие концентрации радиоактивности в тканях при Tmax были обнаружены в печени, сосудистой оболочке глаза, надпочечниках, белой жировой ткани, гардеровых железах, корковом и мозговом веществе почек, аорте, яичниках и тонкой кишке. Самая высокая концентрация радиоактивности лекарственного происхождения при Tmax наблюдалась в содержимом желудочно-кишечного тракта. Выведение из всех тканей было неполным через 144 часа после введения препарата. Однако, поскольку радиоактивность все еще снижалась, ожидалось, что препарат был бы выведен из организма, если бы исследование проводилось в течение более длительного периода [1, 3, 4, 5].

### 3.2.3. Метаболизм

Метаболизм висмодегиба изучали в исследованиях как *in vitro* (микросомы печени крыс, собак и человека), так и *in vivo* (крысы и собаки). Основные пути метаболизма включали окисление 4-хлор-3-(пиридин-2-ил)-фенильной молекулы с последующим глюкуронированием или сульфатированием. В ходе исследований *in vivo* были идентифицированы три дополнительных метаболита, возникающие в результате необычного раскрытия пиридинового кольца. Два второстепенных конъюгата GSH также были идентифицированы в желчи крыс, но не в желчи собак. В желчи собак был обнаружен минорный конъюгат с глюкозой [1, 3].

В исследованиях *in vitro* не выявлено специфичных для человека метаболитов, доля исходного соединения в кровотоке составляла > 98 % от введенной дозы.

Окислительные метаболиты, идентифицированные в микросомах М1 и М3, были образованы преимущественно цитохромами Р4503А4/5 (М1) и Р4502С9 (М3). [4].

### 3.2.4. Выведение

В исследованиях баланса массы на крысах и собаках радиоактивность лекарственного препарата обнаруживалась в основном в кале и в меньшей степени в желчи.

Метаболическое профилирование (исследование 07-1010 A) проводили в плазме крови, моче, кале и желчи крыс после однократного введения 50 мг/кг (100 мкКи/кг) [14C]-висмодегиба. Неизмененный висмодегиб обуславливал > 95% радиоактивности, отмеченной в плазме крови крыс в течение 24 часов после введения препарата. У интактных крыс примерно 90 % дозы выводилось с калом. Неизмененный висмодегиб составлял 44,7% (у самцов) и 40,2 % (у самок) от введенной дозы в кале крыс. Наиболее значимым метаболитом был М3, который составлял 15,9% (у самцов) или 10,2% (у самок) от дозы. М9 был вторым по распространенности метаболитом, обнаруживаемым в кале крыс, на долю которого приходилось 1,7% и 5,7% дозы у самцов и самок крыс, соответственно.

Метаболическое профилирование (исследование 09-0830) проводили в плазме крови, моче, кале и желчи собак после однократного введения около 5 мг/кг (17 мкКи/кг) [14C]-висмодегиба. Висмодегиб был основным радиоактивным компонентом, обнаруживаемым в плазме крови собак, на долю которого приходилось > 94 % циркулирующей радиоактивности. В среднем 62,9% (самцы) и 79,9% (самки) дозы выводилось с калом в течение 144-часового периода сбора образцов. Неизмененный висмодегиб составлял 23,0% (самцы) и 13,2% (самки) дозы в кале собак. Наиболее представленным метаболитом в кале был М3, метаболит моноокисления, на долю которого приходилось 18,9% (у самцов) или 28,0% (у самок) дозы в кале собак. Другим преобладающим метаболитом в кале был М13, на долю которого приходилось 7,1% (у самцов) и 12,1% (у самок) дозы.

Основным путем выведения висмодегиба у крыс и собак было выведение с желчью. Радиоактивность, выделяемая с желчью, определялась в основном в составе метаболитов. Извлечение радиоактивности лекарственного препарата из мочи у обоих видов было менее выраженным (< 9 % от дозы). Экспозиция (Cmax и AUC0-24) висмодегиба после многократного введения крысам и собакам не демонстрировала значительной и стабильной кумуляции. AUC, как правило, увеличивалась с повышением дозы, но увеличение AUC у крыс и собак было менее, чем пропорциональным дозе. Эта тенденция отражается в отсутствии повышения экспозиции у пациентов, получавших висмодегиб в дозах, превышающих рекомендованную дозу 150 мг/сут [1, 2, 4, 5].

### 3.2.5. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Висмодегиб не являлся мощным ингибитором изоформ Р450 1A2, 2B6, 2C19, 2D6 и 3A4/5, значения 50 % ингибирующей концентрации (IC50) составляли > 15 мкМ.

Константа ингибирования (Ki) для P450s 2C8 и 2C9 составляла 6,0 и 5,4 мкМ, соответственно. Учитывая высокую степень связывания с белками плазмы крови (> 99 % *ex vivo* у человека), висмодегиб, по-видимому, не является мощным ингибитором P450. Висмодегиб не был мощным зависимым от времени ингибитором активности Р4503А4/5.

Висмодегиб, по-видимому, является субстратом Р-гликопротеина, но не является ингибитором в клетках MDR1-MDCK. Висмодегиб, по-видимому, не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (BCRP). В клетках MDCKII-BCRP висмодегиб ингибировал коэффициент эффлюкса празозина с IC50 2,4 мкМ. С учетом высокой степени связывания с белками плазмы у пациентов (> 99 %) и низкой подтвержденной клинической частоты лекарственного взаимодействия на основе BCRP, вероятность того, что висмодегиб будет клинически значимым ингибитором BCRP, считается низкой.

*In vitro* висмодегиб является ингибитором OATP1B1. Нельзя исключать, что висмодегиб может увеличивать воздействие субстратов OATP1B1 (бозентан, эзетимиб, глибенкламид, репаглинид, валсартан и статины). В частности, следует соблюдать осторожность, если висмодегиб назначается в комбинации с любыми статинами. [1,2,3].

## 3.3. Токсикологические исследования

Токсическое воздействие на костную и зубную ткань наблюдалось у крыс, которым в токсикологических исследованиях висмодегиб вводили перорально многократно. Воздействие на костную ткань заключалось в закрытии эпифизарной пластинки роста при пероральном введении висмодегиба в течение 26 недель в дозе ≥ 50 мг/кг/сут. Аномалии роста резцов (включая отсутствие зубов, дегенерацию/некроз одонтобластов, образование заполненных жидкостью кист в пульпе зуба, окостенение корневого канала и кровоизлияния, приводящие к переломам или выпадению зубов) наблюдались после перорального введения висмодегиба в течение ≥ 4 недель в дозе ≥ 15 мг/кг/сут. Эти токсические свойства согласуются с фармакологической активностью висмодегиба в отношении ингибирования пути hedgehog, и их следует учитывать при назначении висмодегиба пациентам детского возраста.

Другие токсические эффекты, наблюдаемые у крыс и собак, которым перорально вводили висмодегиб, включали повышение уровня общего холестерина в 3 и 5 раз, соответственно, что включало изменения как ЛПВП, так и ЛПНП. Эти повышения, как правило, были обратимыми, не считались неблагоприятными, ввиду отсутствия соответствующих гистопатологических изменений или изменений уровней триглицеридов в сыворотке крови, а также отсутствия аналогичных наблюдений в клинической практике. У крыс наблюдалось уменьшение количества вкусовых рецепторов на языке после 26 недель введения висмодегиба в дозе ≥ 50 мг/кг/сут, и в отношении этого эффекта наблюдалась тенденция к обратимости после 8‑недельного периода восстановления.

В клинических испытаниях с применением висмодегиба частыми нежелательными явлениями (частота ≥ 10 %) были дисгевзия и агевзия, которые, вероятно, коррелировали с уменьшением числа вкусовых рецепторов у крыс. У двух крыс, которым перорально вводили висмодегиб в дозе 100 мг/кг/сут в течение 26 недель, развилась пиломатрикома, доброкачественная опухоль, возникающая из волосяного фолликула. Считалось, что это наблюдение отражает прогрессирование фолликулярных кист, которые наблюдались при той же дозе в конце фазы введения и периода восстановления. Клиническая значимость этого наблюдения не известна. Другими частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались в клинических исследованиях висмодегиба, и которые также наблюдались у животных, были алопеция (крысы и собаки) и мышечные спазмы (тремор и подергивания лап у крыс, которым вводили висмодегиб в течение 4 недель или дольше в дозе ≥ 50 мг/кг/сут) [1-3].

Таблица 3-4. Исследования токсичности висмодегиба.

| **Тип исследования** | **Вид и линия** | **Способ применения** | **Продолжительность введения препарата** | **Дозы (мг/кг/сута)** | **Статус соответствия GLP** | **Номер исследования** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Токсичность при однократном введении | Мыши, Crl:CD1(ICR) | п/о | 1 день | 0, 200, 600, 2000 | Да | 05-1454 |
| Крысы, Crl:CD(SD) | п/о | 1 день | 0, 200, 600, 2000 | Да | 05-1455 |
| Собаки, бигль | п/о | 1 день | 0, 75, 225, 700, 1400, 2000 | Нет | 05-0598-16 04 |
| Токсичность при многократном введении | Крысы, Crl:CD(SD) | п/о | 5 дней, 1 раз/сут | 0, 300, 1000 | Нет | 05-0479 |
| Крысы, Crl:CD(SD) | п/о | 14 дней, 2 раза/сут | 0, 80, 250, 500 | Нет | 05-0943 |
| Крысы, Crl:CD(SD) | п/о | 28 дней, 2 раза/сут | 0, 50, 150, 500 | Да | 05-1456 |
| Крысы, Crl:CD(SD) | п/о | 13 недель, 2 раза/сут | 0, 10, 50, 150, 500 | Да | 06-1202 |
| Крысы, Crl:CD(SD) | п/о | 26 недель, 2 раза/сут | 0, 15, 50, 100 | Да | 07-1224 |
| Собаки, бигль | п/о | 7 дней, 2 раза/сут | 0, 150, 400, 1200 | Нет | 05-1061 |
| Собаки, бигль | п/о | 28 дней, 2 раза/сут | 0, 50b, 150, 400 | Да | 05-1457 |
| Собаки, бигль | п/о | 13 недель, 2 раза/сут | 0, 15, 50, 150 | Да | 06-1003 |
| Собаки, бигль | п/о | 26 недель, 2 раза/сут | 0, 5, 15, 50 | Да | 07-1047 |
| Генотоксичность (анализ обратных мутаций у бактерий) | *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) *E. coli (WP2uvrA)* | *in vitro* | 52 ± 4 часа (± S9) | 0, 10c, 33,3, 100, 333, 1000, 2000, 5000 (мкл/чашка) | Да | 05-1451 |
| Генотоксичность (анализ хромосомных аберраций) | Первичная культура лимфоцитов человека | *in vitro* | 3 часа (-S9)  22 часа (-S9)  3 часа (+S9) | 101-600 мкг/мл  34,6-108 мкг/мл  24,2-451 мкг/мл | Да | 05-1452 |
| Генотоксичность (микроядерный анализ) | CD® (SD)IGS BR  Крысы  Костный мозг  Микроядра | п/о | 1 день, 1 раз/сут | 0, 500, 1000, 2000 | Да | 05-1453 |
| Репродуктивная и онтогенетическая токсичность | Крысы, WIST (Вистар) | п/о | С 6 по 17 день гестации включительно, 1 раз/сут | 0, 10, 60, 300 | Да | 09-2778 (3036R09) |
| Фототоксичность | Фибробласты Balb/c 3T3 | *in vitro* | Не применимо | 0,0054, 0,017, 0,054, 0,17, 0,54, 1,71, 5,41, 17,1 мг/л | Да | 12-1121 |
| **Примечание:**  2 раза/сут = два раза в сутки; п /о = перорально через зонд; 1 раз/сут = один раз в сутки.  a Если не указано иное. Для токсичности при многократном применении указывают наиболее высокую дозу, не приводящую к развитию наблюдаемых нежелательных явлений (NOAEL), если она была определена.  b NOAEL 50 мг/кг/сут у самок. У самцов NOAEL не определяли.  c Концентрацию 10 мкл/чашка не анализировали со штаммом *E. coli*. | | | | | | |

**3.3.1. Токсичность при однократном введении**

Висмодегиб не вызывал нежелательных эффектов у мышей, крыс или собак после однократного введения дозы ≤ 2000 мг/кг в исследованиях токсичности, упомянутых в таблице выше [1, 2].

**3.3.2. Токсичность при многократном введении**

Во всех исследованиях токсичности при многократном введении висмодегиб вводили перорально. Введение осуществлялось либо один (1 раз/сут), либо два раза в сутки (2 раза/сут), с интервалом между дозами 6 часов.

Введение повторных доз висмодегиба крысам сопровождалось такими клиническими наблюдениями, как обратимый тремор, подергивания и/или атаксия. Обратимое снижение числа тромбоцитов наблюдалось у собак, получавших висмодегиб в дозе 150 мг/кг/сут, при этом клинические проявления токсичности в отношении тромбоцитов, отмечались лишь у 1 собаки, умерщвленной в связи с тромбоцитопенией в 13‑недельном исследовании токсичности. Снижение гематокрита было зарегистрировано у 1 собаки (группа высокой дозы, 50 мг/кг/сут). Введение висмодегиба приводило к обратимому повышению уровня холестерина в сыворотке крови у крыс и собак без сопутствующего влияния на уровень триглицеридов в сыворотке крови.

Дополнительные значимые наблюдения, которые считаются связанными с фармакологическим механизмом действия, включали необратимое изменение/потерю резцов (прорезывающихся зубов) и закрытие эпифиза бедренной кости (ростовой пластинки) у крыс, алопецию у крыс и собак, фолликулярные кисты у крыс, обратимый отек лап у собак с гистопатологическими коррелятами фолликулярного гиперкератоза и воспаления кожи, а также уменьшение количества вкусовых рецепторов у крыс.

Токсикокинетический анализ показал, что системная экспозиция как у крыс, так и у собак достигала клинической экспозиции, однако в базовых исследованиях токсичности при многократном введении не было достигнуто существенного (> 5‑кратного) превышения клинической экспозиции [1, 2].

**Таблица 3-5**. Токсичность многократных доз висмодегиба.

| **Идентификационный номер исследования Соответствие GLP** | **Вид/ пол/ число/ группа/ продолжительность** | **Доза (мг/кг/сут)** | **Основные наблюдения** |
| --- | --- | --- | --- |
| 05-0479 Не-GLP | Крысы 3M / 3Ж  5 дней | 0  300  1000  1 раз/сут | Потеря массы тела, небольшое снижение общего числа лейкоцитов в крови (высокая доза, самки). Повышение уровня холестерина в сыворотке крови, снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови. У животных, получавших высокую дозу, желудок был увеличен и заполнен пищей и белым материалом. Проглатывание и комкование подстилки или другого материала, возможно, способствовали наблюдаемым эффектам на массу тела и число лейкоцитов в крови. Подобные наблюдения не были отмечены в 4‑недельном исследовании токсичности, в котором использовались клетки с проволочным дном. |
| 05-0943  Не соответствует GLP | Крысы 4M /4 Ж  14 дней + 14‑дневный период восстановления, 4M /4Ж | 0  80  250  500  2 раза/сут | Снижение массы тела в течение первой недели введения препарата (возможно, связано с проглатыванием подстилки, как в 5‑дневном исследовании). До 2‑кратного повышения общего холестерина в сыворотке крови. Дозозависимое снижение активности щелочной фосфатазы. |
| 05-1456 GLP | Крысы 10M/10Ж 4 недели + 4‑недельный период восстановления, 5M/5Ж | 0  50  150  500  2 раза/сут | Легкий тремор туловища (у самцов в группе высокой дозы + 1 в группе средней дозы), исчезающий в течение первой недели периода восстановления. Худой и сгорбленный вид и грубая шерсть (высокая доза), сохранявшиеся в период восстановления. Повышение частоты неправильного прикуса в фазе восстановления (все дозы).  Вплоть до 2‑кратного повышения уровня общего холестерина в сыворотке крови (средняя доза, высокая доза), обратимое. Повышение уровня белка и понижение уровня щелочной фосфатазы (средняя доза, высокая доза).  Микроскопические наблюдения ограничивались воздействием на резцы: разрушение дентина с рассеянными секвестрами и дегенерацией/некрозом одонтобластов; вторичные наблюдения в виде заполненных жидкостью кист в пульпе зуба, гиперплазия периодонтальной связки, окостенение корневого канала, регенерация зубного органа и рассеянное кровоизлияние. Первичные наблюдения, как правило, зависели от дозы и сохранялись у выздоравливающих животных. Отклонений в коренных зубах не наблюдалось, что позволяет предположить, что эти эффекты были связаны с постоянно растущими резцами грызунов. |
| 06-1202 GLP | Крысы  10M/10Ж 13 недель + 8‑недельный период восстановления, 5M/5Ж | 0  10  50  150  500  2 раза/сут | Введение препарата животным 500 мг/кг/сут было прекращено на 44‑й день исследования из-за значительного снижения массы тела и сопутствующих клинических признаков, включая сгорбленный и худой вид, прозрачные выделения из полости рта и грубую шерсть. При дозе 150 мг/кг у 2 самцов, использованных в исследовании токсичности, было проведено вскрытие с незапланированным интервалом (дни исследования 67 и 71) из-за общего ослабления животных, вызванного висмодегибом.  Дозозависимое увеличение частоты неправильного прикуса наблюдалось у самцов и самок, получавших дозу 50 или 150 мг/кг/сут. Отсутствующие резцы были выявлены у самцов и самок, получавших дозу 150 или 500 мг/кг/сут, и у самок, получавших дозу 50 мг/кг/сут. Обусловленное дозой увеличение частоты подергивания лап и/или тремора (конечностей и туловища) наблюдалось у животных, получавших дозу 50 или 150 мг/кг/сут во время фазы введения. Клинические признаки, обусловленные исследуемым препаратом, которые сохранялись до завершения фазы восстановления, ограничивались неправильным прикусом и/или отсутствием зубов у животных, получавших дозы ≥ 50 мг/кг/сут. В группе, получавшей дозу 10 мг/кг/сут, во время фазы введения или восстановления не наблюдалось клинических признаков, обусловленных исследуемым препаратом.  Минимально или умеренно повышенный уровень общего холестерина и ЛПВП у животных, получавших 500 мг/кг/сут. Минимально или умеренно сниженная активность щелочной фосфатазы у животных, получавших 500 мг/кг/сут, и у самцов, получавших 150 мг/кг/сут, возможно, была обусловлена исследуемым препаратом.  Гистопатологические дозозависимые эффекты наблюдались на верхних резцах самцов и самок крыс, получавших дозы ≥ 50 мг/кг/сут. Микроскопические изменения включали потерю/атрофию одонтобластов и амелобластов, деградацию дентина с рассеянными секвестрами, образование заполненных жидкостью кист в пульпе зуба, гиперплазию периодонтальной связки, окостенение корневого канала, регенерацию зубного органа, редкую фиброметаплазию, а также рассеянные кровоизлияния и подострое воспаление. Большинство таких изменений сохранялось и у выздоравливающих животных. |
| 07-1224 GLP | Крысы 10 М/ 10Ж 26 недель + 10 М / 10Ж 8 недель восстановления, 10 М / 10Ж | 0  15  50  100  2 раза/сут | Дозозависимое обратимое снижение прироста массы тела, наблюдаемое в фазе введения у самцов, получавших дозу 50 или 100 мг/кг/сут, коррелировало со снижением потребления корма. Клинические признаки неправильного прикуса/отсутствия резцов наблюдались при всех уровнях дозы с дополнительными признаками в виде красных выделений из глаз и красного окрашивания кожи или шерсти. Дополнительные эффекты, обусловленные исследуемым препаратом, у животных, получавших дозу 50 или 100 мг/кг/сут, включали ранее наблюдавшийся тремор, а также прищуренные или выпученные глаза, алопецию, грубый или разреженный шерстяной покров. Клинические признаки, отмеченные только у животных, получавших дозу 100 мг/кг/сут, включали миоклонические подергивания. Тремор и миоклонические подергивания были быстро обратимыми после прекращения введения препарата, а увеличение частоты прищуривания или выпучивания глаз было обратимым в фазе восстановления. Наблюдения, обусловленные исследуемым препаратом в функциональных наблюдательных тестах, отмечались только у животных, получавших дозу 100 мг/кг/сут; эти изменения включали избыточное слезотечение, низкое положение туловища, миоклонические подергивания конечностей и снижение силы захвата. Эти наблюдения были обратимы к концу фазы восстановления, а снижение физического и пищевого статуса животных, получавших дозу 100 мг/кг/сут, могло способствовать возникновению некоторых из этих наблюдений.  Эффекты, обусловленные исследуемым препаратом, на параметры клинической патологии ограничивались минимальным или небольшим снижением активности щелочной фосфатазы и минимальным или небольшим повышением общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП у животных, получавших дозы ≥ 50 мг/кг/сут, и эти изменения были обратимыми.  Микроскопические изменения, обусловленные исследуемым препаратом, были отмечены в костях, зубах, коже/подкожной клетчатке, вкусовых рецепторах и яичниках.  Изменения в эпифизарной пластинке бедренной кости наблюдались у животных, получавших ≥ 50 мг/кг, и характеризовались потерей и дезорганизацией хондроцитов и хрящевого матрикса, составляющих эпифизарную пластинку, и потерей губчатой и трабекулярной кости. Эти изменения приводили к частичному или полному закрытию эпифиза и были необратимыми.  Воздействие на резцы при дозе ≥ 15 мг/кг согласовывалось с эффектами, которые наблюдались в предыдущих исследованиях; оно заключалось в потере/атрофии одонтобластов и амелобластов с вторичной деградацией дентина с рассеянными секвестрами, образованием заполненных жидкостью кист в пульпе зуба, гиперплазией периодонтальной связки и подострым воспалением. Фолликулярные кисты наблюдались при дозе 100 мг/кг/сут и сохранялись с низкой частотой в конце фазы восстановления. Пиломатрикома, доброкачественное кожное новообразование, возникающее из волосяного фолликула, наблюдалась при вскрытии после периода восстановления у 1 самца и 1 самки, получавших дозу 100 мг/кг/сут. Пиломатрикома является редкой опухолью у лабораторных крыс, и ее возникновение у животных, получавших висмодегиб, возможно, было связано с фармакологически опосредованным воздействием на волосяные фолликулы, о чем свидетельствуют алопеция и фолликулярные кисты при том же уровне дозы.  Вкусовые рецепторы специально оценивали в этом исследовании из-за сообщений о дисгевзии у пациентов. Уменьшение количества вкусовых рецепторов наблюдалось при дозе ≥ 50 мг/кг/сут в конце периода введения, с признаками обратимости.  Уменьшение числа желтых тел при вскрытии после периода введения и после периода восстановления у самок, получавших дозу 100 мг/кг/сут, указывало на влияние препарата на активность яичников. Снижение доля подвижных сперматозоидов (статистически не значимое) без влияния на количество или морфологию сперматозоидов наблюдалось в конце фазы введения в дозе 100 мг/кг/сут и в конце фазы восстановления при дозах ≥ 15 мг/кг/сут. Различия в подвижности сперматозоидов не были обусловлены влиянием на количество сперматозоидов и не сопровождались гистопатологическими изменениями. |
| 05-1061  Не соответствует GLP | Собака 2M/2Ж 7 дней | 0  150  400  1200  2 раза/сут | Повышение уровня холестерина в сыворотке крови отмечалось у животных, получавших дозы ≥ 150 мг/кг/сут. Минимальное или небольшое удлинение QTc при дозе 1200 мг/кг/сут. Небольшая дегенерация/атрофия семенных канальцев у одного самца, умерщвленного в конце периода введения, получавшего дозу 1200 мг/кг/сут |
| 05-1457 GLP | Собаки 3 М/3Ж 4 недели + 4‑недельный период восстановления 2 М/2Ж | 0  50  150  400  2 раза/сут | У некоторых собак, получавших дозу 150 или 400 мг/кг/сут, наблюдалось преходящее, умеренное (< 100 000/мкл) или выраженное снижение числа тромбоцитов (< 60 000/мкл). Эти значения вернулись к уровням доз перед окончанием введения препарата и не сопровождались изменениями параметров свертывания крови. Обратимое повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови (примерно в 3 раза) наблюдалось во всех группах, получавших висмодегиб, на протяжении всей фазы введения, и этим различиям способствовало влияние как на уровень холестерина ЛПНП, так и на уровень холестерина ЛПВП. Гистопатологические данные ограничивались семенниками и их придатками и наблюдались у большинства самцов, получавших висмодегиб, при всех дозах. Наблюдения характеризовались увеличением количества дегенерирующих половых клеток в семенных канальцах и, как правило, отражались в придатках семенников относительным недостатком сперматозоидов и патологическим накоплением клеточного дебриса. В конце фазы восстановления эти изменения наблюдались с меньшей частотой и тяжестью, что свидетельствует об обратимости этих эффектов. |
| 6-1003 GLP | Собаки 3 М/3Ж 13 недель + 13‑недельный период восстановления 2 М/2Ж | 0  15  50  150  2 раза/сут | У одной самки, получавшей высокую дозу (150 мг/кг/сут), наблюдалось острое полиорганное кровоизлияние, связанное с серьезным снижением числа тромбоцитов. Снижение числа тромбоцитов также наблюдалось у некоторых других животных, получавших высокие дозы с различными интервалами во время исследования, но было обратимым и не сопровождалось влиянием на показатели свертывания крови.  Снижение потребления корма и снижение массы тела происходило при дозах 50 и 150 мг/кг/сут в начальной части фазы введения и требовало 1‑недельного перерыва во введении, начиная с 19‑го дня исследования. Однако эти эффекты смягчались, когда животному давали пищу в виде консервов, и средняя масса тела во всех группах к концу фазы введения была сопоставимой.  Обратимые клинические признаки, обусловленные исследуемым препаратом, включали участки алопеции на лапах у всех собак, получавших висмодегиб (см. соответствующие результаты микроскопии ниже), и алопецию морды (губы, периорбитальная область) и/или области спины у 1 или более собак в каждой из групп, получавших висмодегиб. Повышение частоты обесцвеченного (черного) жидкого и/или слизистого кала наблюдалось во время фазы введения у самцов и самок, получавших дозы ≥ 50 мг/кг/сут; однако это наблюдение не коррелировало с макро- или микроскопическими результатами патоморфологического исследования.  Гематологические изменения ограничивались преходящим, небольшим или умеренным снижением отдельных показателей тромбоцитов (< 200 000/мкл) при дозе 150 мг/кг/сут. За исключением самки из группы высокой дозы, которая была подвергнута эвтаназии на 15‑й день, снижение числа тромбоцитов проходило в течение 1 недели после прекращения введения препарата. Изменения в показателях биохимического анализа крови, наблюдаемые у собак, получавших дозы ≥ 15 мг/кг/сут, включали ранее описанное дозозависимое повышение уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП, что приводило к повышению уровня общего холестерина примерно в 2-5 раз. Повышение уровня холестерина наблюдалось во все промежутки времени во время фазы введения; значения постепенно снижались в фазе восстановления и в целом были аналогичны таковым у контрольных собак в конце фазы восстановления или лишь немного более высокими.  Макроскопические данные, обусловленные висмодегибом, ограничивались алопецией на лапах, морде или в области спины. Алопеция наблюдалась при всех дозах и сопровождалась микроскопическими коррелятами очагового гиперкератоза и/или воспаления. Алопеция и связанные с ней микроскопические изменения исчезали у всех животных к концу периода восстановления. Другие микроскопические изменения, обусловленные исследуемым препаратом, у собак, выживших после эвтаназии в конце периода введения, присутствовали в почках и надпочечниках, но имели неопределенное токсикологическое значение. В почках повышенная вакуолизация канальцевого эпителия наблюдалась у самок при всех уровнях дозы; это изменение сохранялось в конце периода восстановления. Снижение вакуолизации коры надпочечников наблюдалось у животных при всех уровнях дозы в конце фазы введения, но демонстрировало признаки обратимости и не коррелировало с изменениями лабораторных показателей. В отличие от результатов, наблюдаемых при дозе ≥ 50 мг/кг/сут у относительно молодых животных в 4‑недельном исследовании токсичности на собаках, у половозрелых собак в этом исследовании не наблюдалось микроскопических изменений в семенниках или придатках семенников, или другого воздействия на репродуктивные параметры самцов.  Не наблюдалось влияния висмодегиба на массу органов, электрокардиографические параметры, показатели артериального давления, дыхательные параметры, температуру тела или офтальмологические показатели. |
| 07-1047 GLP | Собаки 4М/4Ж 26 недель + 13‑недельный период восстановления 2 М/2Ж | 0  5  15  50  2 раза/сут | Клинические признаки, обусловленные исследуемым препаратом, наблюдаемые во всех группах, получавших висмодегиб, включали припухлость или эритему лап и алопецию. Спорадические случаи лихорадки, гипоактивности, обезвоживания и снижения массы тела наблюдались у 1 животного, получавшего дозу 15 мг/кг/сут, и у 2 животных, получавших дозу 50 мг/кг/сут. Эти эффекты смягчались путем предложения дополнительных консервов, перерывов во введении препарата животным или введением нестероидных противовоспалительных препаратов или антибиотиков. Припухлость лап наблюдалась уже на 10‑й неделе исследования, однако тяжесть и время до начала этого явления не зависели от дозы. В некоторых случаях отек прогрессировал до эритемы или растрескивания кожи на подушечках лап и/или до ограничения использования пораженных лап. Алопеция наблюдалась с высокой частотой во всех группах, получавших висмодегиб, и была наиболее заметна на лапах, морде, периорбитальной области и задних лапах.  Клинические патологические проявления, обусловленные введением висмодегиба, включали небольшое или заметное повышение уровней общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП при всех уровнях дозы. Увеличение уровня холестерина ЛПНП было более значительным, чем относительное увеличение общего холестерина или холестерина ЛПВП. Незначительные эффекты, обусловленные исследуемым препаратом, включали небольшое снижение уровня альбумина и минимальное повышение уровня глобулина, что приводило к более низкому соотношению альбумина к глобулину у самцов, получавших дозу 50 мг/кг/сут. Эти клинические патологические проявления, как правило, отмечались через все промежутки времени в течение интервалов фазы введения и были обратимыми.  Макроскопические результаты, обусловленные исследуемым препаратом, включали припухлость лап и алопецию. Эти изменения наблюдались с высокой частотой во всех группах, получавших висмодегиб, при вскрытии после окончания фазы введения, но, как правило, были обратимыми к концу фазы восстановления. Изменения при микроскопическом исследовании, обусловленные исследуемым препаратом, ограничивались кожей/ подкожной клетчаткой или лапами и включали фолликулярный гиперкератоз в коже и лапах и воспаление кожи лап. Эти изменения наблюдались во всех группах, получавших висмодегиб, при вскрытии после окончания фазы введения и частично разрешились к концу фазы восстановления. Увеличение средней абсолютной и относительной массы надпочечников при 50 мг/кг/сут при вскрытии после окончания фазы введения считалось потенциально вторичным по отношению к стрессу. Изменение массы надпочечников не коррелировало с изменениями при микроскопическом исследовании и не наблюдалось в конце периода восстановления.  В отличие от 4‑недельного исследования токсичности на собаках, в котором использовались относительно молодые животные (возраст ≈6-7 месяцев в начале лечения), у более старых половозрелых собак, использованных в этом исследовании (возраст ≈12-15 месяцев в начале лечения), не наблюдались микроскопических эффектов на репродуктивные органы, обусловленных исследуемым препаратом. У животных обоего пола отсутствовало влияние на репродуктивные показатели самцов (подвижность, количество и морфология сперматозоидов) или женские репродуктивные органы, равно как и обусловленные висмодегибом изменения параметров ЭКГ, показателей жизненно важных функций, артериального давления или офтальмологических показателей. |

**3.3.3. Генотоксичность**

Была проведена стандартная серия исследований генттоксичности висмодегиба. Висмодегиб не обладал мутагенным потенциалом в анализе обратных мутаций бактерий *in vitro* (тест Эймса) и не был кластогенным в анализе хромосомных аберраций человека *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека или в микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo* [1, 2].

**Таблица 3-6.** Сводная таблица результатов исследований генотоксичности висмодегиба.

| **Тип исследования/ идентификационный номер исследования/ соответствие GLP** | **Тест-система** | **Концентрации/ Диапазон концентраций/ Метаболизирующая система** | **Результаты Положительные/ отрицательные/ неоднозначные** | **Тип исследования/ идентификационный номер исследования/ соответствие GLP** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Генные мутации в бактериях 05-1451 /GLP | Штаммы *Salmonella* TA98, TA100, TA1535, TA1537 и *E. coli* WP2uvrA | 10 - 5000 мкг/чашка ±S9 | Отрицательный результат | Генные мутации в бактериях 05-1451 /GLP |
| Хромосомные аберрации в клетках млекопитающих 05-1452 / GLP | Первичная культура лимфоцитов человека | без S9: 34,6-600 мкг/мл; с S9: 24,2-451 мкг/мл | Отрицательный результат | Хромосомные аберрации в клетках млекопитающих 05-1452 / GLP |
| Хромосомные аберрации *in vivo* 05-1453 / GLP | Крысы, микроядра в костном мозге | 500-2000 мг/кг п/о | Отрицательный результат | Хромосомные аберрации *in vivo* 05-1453 / GLP |

**Таблица 3-7.** Результаты теста Эймса.

| **Метаболическая активация** | **Исследуемое вещество** | **Уровень дозы (мкг/чашка)** | **Количество колоний-ревертантов (среднее ± стандартное отклонение)** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TA98** | **TA100** | **TA1535** | **TA1537** | **WP2uvrA** |
| Без активации (первоначальный анализ) | ДМСО | 50 мкл/чашка | 16 ± 3 | 82 ± 5 | 14 ± 5 | 8 ± 1 | 13 ± 2 |
| GDC-0449 | 10,0a | 13 ± 4 | 86 ± 6 | 16 ±5 | 5 ± 3 | Н/П |
| 33,3 | 17 ± 2 | 83 ± 11 | 12 ± 2 | 5 ± 3 | 16 ± 9 |
| 100 | 16 ± 1 | 78 ± 14 | 10 ± 4 | 11 ± 5 | 16 ± 5 |
| 333 | 20 ± 6 | 70 ± 2 | 11 ± 2 | 8 ± 1 | 14 ± 4 |
| 1000 | 18 ± 2 | 58 ± 7 | 15 ± 3 | 7 ± 1 | 11 ± 4 |
| 3330 | Н/П | Н/П | Н/П | Н/П | 5 ± 3 |
| 5000b | 14 ± 2 | 23 ± 2 | 3 ± 2 | 6 ± 4 | 4 ± 2 |
| 2-нитрофлуорен | 1,0 | 405 ± 38 |  |  |  |  |
| Без активации (первоначальный анализ) | Натрия азид | 2,0 |  | 1122 ±55 | 1008 ± 69 |  |  |
| ICR-191 | 2,0 |  |  |  | 347 ± 31 |  |
| 4-нитрохинолин-N‑оксид | 1,0 |  |  |  |  | 335 ±18 |
| С активацией (первоначальный анализ) | ДМСО | 50 мкл/чашка | 28 ± 4 | 97 ± 7 | 12 ± 3 | 7 + 4 | 17 ± 8 |
| GDC-0449 | 10,0a | 21 ± 3 | 94 ± 7 | 9 + 3 | 10 ± 5 | Н/П |
| 33,3 | 19 ± 2 | 97 ± 2 | 14 ± 5 | 7 ± 6 | 19 ± 5 |
| 100 | 30 + 4 | 92 ± 5 | 17 ± 3 | 9 ± 0 | 18 ± 8 |
| 333 | 26 ± 7 | 103 ± 7 | 13 ± 3 | 13 ± 2 | 15 ± 3 |
| 1000 | 18 ± 7 | 54 ± 5 | 9 ± 5 | 7 ± 4 | 17 ± 4 |
| 3330 | Н/П | Н/П | Н/П | Н/П | 4 ± 3 |
| 5000b | 12 ± 1 | 27 ± 7 | 4 ± 1 | 3 ± 2 | 6 ± 2 |
| Бензо[a]пирен | 2,5 | 313 ± 49 |  |  |  |  |
| 2-аминоантрацен | 2,5 |  | 849 ± 35 | 116 ± 6 | 192 ± 138 |  |
| 2-аминоантрацен | 25,0 |  |  |  |  | 369 ± 68 |
| Без активации (первоначальный анализ) | Натрия азид | 2,0 |  | 1012 ± 32 | 664 ± 35 |  |  |
| ICR-191 | 2,0 |  |  |  | 251 ±44 |  |
| 4-нитрохинолин-N‑оксид | 1,0 |  |  |  |  | 189 ± 47 |
| С активацией (подтверждающий анализ) | ДМСО | 50 мкл/чашка | 22 ± 8 | 92 ± 3 | 10 ± 3 | 7 ± 2 | 23 ± 0 |
| GDC-0449 | 10,0a | 19 ± 1 | 88 ± 12 | 10 ± 2 | 4 ± 2 | - |
| 33,3 | 24 ±2 | 89 ± 13 | 11 ± 2 | 7 ± 3 | 18 ± 8 |
| 100 | 19 + 2 | 87 ± 2 | 14 ± 2 | 12 ± 4 | 13 ± 3 |
| 333 | 23 ± 4 | 91 ± 9 | 11 ± 5 | 7 ± 4 | 26 ± 5 |
| 1000 | 18± 5 | 70 ± 10 | 9 ± 4 | 4 ± 2 | 20 ± 4 |
| 2000b | 11 ± 2 | 37 ± 2 | 9 ± 2 | 3 ± 2 | 14 ± 2 |
| 5000b | 4 + 2 | 21 ± 2 | 4 ± 1 | 1 ± 0 | 9 ± 1 |
| Бензо[a]пирен | 2,5 | 166 ± 18 |  |  |  |  |
| 2-аминоантрацен | 2,5 |  | 671 ± 54 | 78 ± 9 | 93 ± 9 |  |
| 2-аминоантрацен | 25,0 |  |  |  |  | 132 ± 6 |
| Примечание: Н/П = не применимо.  а 10 мкл/чашка, протестировано на *S. typhimurium*, а не на *E. coli*  b Испытуемый образец, осажденный в агаре. | | | | | | | |

**Таблица 3-8.** Результаты анализа хромосомных аберраций.

| **Метаболическая активация** | **Исследуемое вещество** | **Концентрация (мкг/мл)** | **Цитотоксичность**  **(% контроля)** | **Аберрантные клетки: Среднее -g** | **Аберрантные клетки: Среднее +g** | **% полиплоидных клеток** | **%**  **Эндоредупликация** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Без активации (первоначальный анализ) | Контрольная основа | ДМСО 10,0 мкл/мл | 100 | 0,0 | 1,5 | 0,0 | 0,0 |
| Отрицательный контроль | RPMI 1640 | — | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| GDC-0449 | 101 | 100 | 0,0 | 1,0 | 0,5 | 0,0 |
| 144 | 100 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,0 |
| 294 a | 100 | 0,0 | 2,5 | 0,5 | 0,0 |
| 600a | 50 | 0,5 | 2,5 | 0,0 | 0,0 |
| Положительный контроль | MMC 1,00b | — | 49,0\* | 59,0 | 0,0 | 0,0 |
| С активацией (первоначальный анализ) | Контрольная основа | ДМСО 10,0 мкл/мл | 100 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,0 |
| Отрицательный контроль | RPMI 1640 | — | 0,0 | 1,5 | 0,0 | 0,0 |
| GDC-0449 | 24,2 | 100 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| 494 | 86 | 1,0 | 2,5 | 0,0 | 0,0 |
| 101 | 56 | 1,0 | 2,0 | 0,0 | 0,0 |
| 206a | 56 | 0,0 | 0,5 | 0,5 | 0,0 |
| Положительный контроль | CP 20,0b | — | 36,0\* | 40,0 | 0,5 | 0,0 |
| Без активации (подтверждающий анализ) | Контрольная основа | ДМСО 10,0 мкл/мл | 100 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,0 |
| Отрицательный контроль | RPMI 1640 | — | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| GDC-0449 | 34,6 | 78 | 0,5 | 2,0 | 0,5 | 0,0 |
| 61,3 | 72 | 0,0 | 0,5 | 1,0 | 0,0 |
| 81,5 | 55 | 0,5 | 1,5 | 0,0 | 0,0 |
| 108 | 45 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| Положительный контроль | MMC 0,300a | — | 19,3\* | 25,3 | 0,0 | 0,0 |
| С активацией (подтверждающий анализ) | Контрольная основа | ДМСО 10,0 мкл/мл | 100 | 0,5 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| Отрицательный контроль | RPMI 1640 | — | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| GDC-0449  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .** | 81,5 | 100 | 0,5 | 2,0 | 0,0 | 0,0 |
| 144 | 100 | 1,0 | 2,0 | 0,0 | 0,0 |
| 255b | 100 | 0,5 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| 451b | 61 | 0,5 | 1,0 | 0,5 | 0,0 |
| Положительный контроль | CP 25,0c | — | 34,0\* | 40,8 | 0,0 | 0,0 |
| Примечание: RPMI 1640 = питательная среда: ДМСО = диметилсульфоксид: MMC = митомицин C; CP = циклофосфамид  \* Значительно больше при -g, чем в контроле (неактивная основа), p≤ 0,01.  а Проанализировано 75 клеток/культура.  b Осадок, наблюдаемый в культуре.  c 50 клеток, проанализированных в культуре A; 53 клетки, проанализированные в культуре B. | | | | | | | |

**Таблица 3-9.** Результаты микроядерного теста.

| **Исследуемое вещество** | **Доза**  **(мг/кг)** | **Число животных** | **Время сбора (часы)** | **% Микроядерных ПХЭ, среднее из 2000 эритроцитов на животное ± стандартная ошибка** | **Соотношение ПХЭ: среднее значение НХЭ ± стандартная ошибка** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Контрольная основа | носитель\*\*\* 5 мл/кг | 5 | 24 | 0,09±0,03 | 0,96±0,05 |
| 5 | 48 | 0,05±0,02 | 0,92±0,02 |
| GDC-0449 | 500 | 5 | 24 | 0,06±0,02 | 0,94±0,06 |
| 1000 | 5 | 24 | 0,05±0,02 | 0,97±0,03 |
| 2000 | 5 | 24 | 0,03±0,02 | 1,06±0,06 |
| 5 | 48 | 0,02±0,01 | 0,93±0,05 |
| Положительный контроль | Циклофосфамид 60 мг/кг | 5 | 24 | 1,90±0,12\* | 0,74±0,04\*\* |
| **Примечание:**  Критерий Даннетта: \* Значительно превышает соответствующую контрольную основу, р ≤ 0,01.  \*\* Значительно меньше, чем соответствующая контрольная основа, p ≤ 0,05  \*\*\* Состав носителя 0,5 % (м/о) гидроксипропилметилцеллюлоза и 0,2 % (в/в) Полисорбат 80 в воде, очищенной обратным осмосом. pH 3 ± 0,2 | | | | | |

**3.3.4. Канцерогенность**

Исследования канцерогенности не проводились.

Риск онкогенеза, основанный на возникновении пиломатрикомы (доброкачественного кожного новообразования) у животных в группы восстановления, был выявлен в 26‑недельном исследовании токсичности на крысах и считался потенциально вторичным по отношению к влиянию висмодегиба на морфогенез волосяных фолликулов. Пиломатрикома наблюдалась у 1/9 самцов крыс и 1/10 самок крыс в конце 13‑недельного периода восстановления в группе с самой высокой дозой (100 мг/кг/сут). На 182‑й день средняя экспозиция AUC0-24ч (239 000 нг∙ч/мл у самцов и 251 000 нг∙ч/мл у самок) была сопоставима с экспозицией, обычно наблюдаемой у пациентов в равновесном состоянии (≈ 225 000 нг\*ч/мл на основе равновесной концентрации в плазме крови, равной 22,3 мкМ) [1-3].

**3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность**

Отдельных исследований фертильности, пери- или постнатального развития не проводилось. Репродуктивные оценки были включены в исследования токсичности при многократном применении (GLP) на крысах и собаках и включали массу органов, гистопатологическую оценку репродуктивных органов, а также подробную оценку мужской репродуктивной функции (сперматогенеза).

Дегенерация половых клеток наблюдалась у молодых самцов собак, получавших висмодегиб в течение 4 недель, но не у половозрелых самцов, получавших его в течение 13 или 26 недель. Влияние висмодегиба на репродуктивные параметры самцов и самок крыс в 26‑недельном исследовании токсичности включало снижение подвижности сперматозоидов (без влияния на количество сперматозоидов или связанные с этим показатели в семенниках) и уменьшение количества желтых тел.

Токсикологические исследования при многократном введении крысам и собакам показали, что висмодегиб потенциально может ухудшать мужскую и женскую репродуктивную функцию и фертильность у человека. Кроме того, у женщин детородного возраста во время клинических исследований висмодегиба наблюдалась аменорея.

Исследование эмбриофетального развития было проведено на крысах для оценки тератогенного потенциала висмодегиба. В этом исследовании крысам вводили висмодегиб один раз в сутки п/о через зонд на 6-17‑й день гестации (период органогенеза) в дозе 10, 60 или 300 мг/кг/сут. Прибавка массы тела матери была значительно снижена при дозах 60 мг/кг/сут (масса тела на 24% ниже контрольной на 21‑й день) и 300 мг/кг/сут (масса тела на 31% ниже контрольной на 21‑й день), а потребление корма матерью существенно снижалось при дозе 300 мг/кг/сут. При дозе 10 мг/кг/сут не наблюдалось влияния препарата на увеличение массы тела матери или потребление пищи. Висмодегиб оказывал выраженное эмбриотоксическое воздействие, о чем свидетельствует 100% постимплантационная гибель в дозе 60 или 300 мг/кг/сут. Изменения у плодов самок, получавших низкую дозу 10 мг/кг/сут, соответствовали ожидаемым тератогенным свойствам антагониста пути Hh. При морфологическом исследовании 70 плодов от 5 беременных самок, получавших дозу 10 мг/кг/сут, у 21 плода были обнаружены пороки развития в 4 разных пометах. Пороки развития состояли в основном из отсутствующих и/или сросшихся пальцев задней конечности. Кроме того, серьезные дефекты наблюдались у одного плода, у которого была открытая промежность (промежуток между гениталиями и предполагаемой локализацией заднего прохода), и у одного плода из другого помета, у которого были множественные черепно-лицевые аномалии. Частота задержки развития или вариантов развития плода (например, расширение почечной лоханки или мочеточника) и неполных или неоссифицированных элементов грудины, центров шейных позвонков или проксимальных фаланг пальцев и когтей также была увеличена при дозе 10 мг/кг/сут, что указывает на фетотоксичность [1, 3].

**Таблица 3-10.** Токсикокинетика висмодегиба.

| **Доза (мг/кг/сут)** | **День исследования** | **Tmax**  **(ч)** | **Cmax**  **(нг/мл)** | **AUC0-24**  **(нг \* ч/мл)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 10 | 1 | 3 | 6540 | 63600 |
| 10 | 10 | 1 | 7220 | 50 500 |
| 60 | 1 | 7 | 17 400 | 250 000 |
| 60 | 10 | 7 | 50 200 | 620 000 |
| 300 | 1 | 7 | 36 700 | 506 000 |
| 300 | 10 | 1 | 75 400 | 1 030 000 |
| **Примечание:**  AUC0-24 = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от 0 до 24 часов после введения препарата; Cmax = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови; Tmax = время достижения Cmax. | | | | |

При дозе 10 мг/кг/сут системная экспозиция составляла примерно 20 % от той, которая обычно наблюдается у пациентов в равновесном состоянии.

Исследования, в которых потомству (неполовозрелым животным) вводили дозы и/или проводили дополнительную оценку, отсутствовали, поскольку висмодегиб предназначен для применения только у взрослых пациентов [1, 3].

### 3.3.6. Местная переносимость

Исследования местной переносимости не проводились [1].

**3.3.7. Токсикокинетика**

Токсикокинетика изучалась у крыс и собак при применении висмодегиба в течение 182 дней. Результаты представлены в таблице 3-11 ниже [1, 3].

**Таблица 3-11.** Результаты токсикокинетических исследований висмодегиба.

| **ID исследования День проведения анализа** | **Суточная доза**  **(мг/кг)** | **Общая суточная AUC0-24 у животного**  **(нг×ч/мл)** | **Животное: человек**  **Кратность экспозиции** |
| --- | --- | --- | --- |
| 05-1456  Крысы, 4 недели  День 28 | 50 | 116 000 | 0,52 |
| 150 | 197 000 | 0,88 |
| 500 | 404 000 | 1,80 |
| 06-1202  Крысы, 13 недель  День 91 | 10 | 37 600 | 0,17 |
| 50 | 167 000 | 0,74 |
| 150 | 314 000 | 1,40 |
| 500 | 295 000 | 1,31 |
| 07-1224  Крысы, 26 недель  День 182 | 15 | 77 600 | 0,35 |
| 50 | 126 000 | 0,56 |
| 100 | 245 000 | 1,09 |
| 05-1457  Собаки, 4 недели  День 28 | 50 | 503 000 | 2,24 |
| 150 | 754 000 | 3,35 |
| 400 | 749 000 | 3,33 |
| 06-1003  Собаки, 13 недель  День 90 | 15 | 344 000 | 1,53 |
| 50 | 493 000 | 2,19 |
| 150 | 488 000 | 2,17 |
| 07-1047  Собаки, 26 недель  День 183 | 5 | 151 000 | 0,67 |
| 15 | 258 000 | 1,15 |
| 50 | 447 000 | 1,99 |
| **Примечание:**  AUC человека = 225 000 нг•ч/мл на основе равновесной концентрации в плазме крови, равной 22,3 мкМ | | | | |

**3.3.8. Прочие исследования**

**3.3.8.1. Фототоксичность**

Оценка фототоксичности была проведена в фибробластах Balb/c 3T3, как описано в руководящем документе Организации экономического сотрудничества и развития 432 [10191] (Исследование согласно принципам Надлежащей лабораторной практики 12-1121). При испытаниях до максимально достижимой концентрации 17,1 мг/л висмодегиб не оказывал цитотоксического воздействия (при отсутствии воздействия ультрафиолетового излучения [УФ]) или при фототоксическом воздействии (при воздействии УФ) в анализе по коэффициенту фотораздражения либо по критериям среднего фотоэффекта [1, 3].

**Список литературы**

1. [Assessment report. Erivedge vimodegib.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erivedge-epar-public-assessment-report_en.pdf) Procedure No.: EMEA/H/C/002602.
2. [EMA. Erivedge. ANNEX I.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_en.pdf) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
3. [CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 103388Orig1s000 PHARMACOLOGY REVIEW(S)](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000PharmR.pdf)
4. H.Wong, [J.Z.Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+JZ&cauthor_id=19845436), [B.Chou](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chou+B&cauthor_id=19845436) et al. [Preclinical assessment of the absorption, distribution, metabolism and excretion of GDC-0449 (2-chloro-N-(4-chloro-3-(pyridin-2-yl)phenyl)-4-(methylsulfonyl)benzamide), an orally bioavailable systemic Hedgehog signalling pathway inhibitor](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00498250903180289?journalCode=ixen20).// Xenobiotica. 2009 Nov;39(11):850-61.
5. Q.Yue, [Y.-H.Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+YH&cauthor_id=21363998), [T.Mulder](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mulder+T&cauthor_id=21363998) et al. [Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [¹⁴C]GDC-0449 (vismodegib), an orally active hedgehog pathway inhibitor, in rats and dogs: a unique metabolic pathway via pyridine ring opening.//](https://dmd.aspetjournals.org/content/39/6/952.long) Drug Metab Dispos. 2011 Jun;39(6):952-65.
6. [D.D. Von Hoff](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Von+Hoff+DD&cauthor_id=19726763), [P.M. LoRusso](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=LoRusso+PM&cauthor_id=19726763), [C.M. Rudin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rudin+CM&cauthor_id=19726763) et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma.// N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1164-72.
7. T.Stein, [K.N.Price](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Price+KN&cauthor_id=16203777), [J.S.Morris](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Morris+JS&cauthor_id=16203777) et al. [Annexin A8 is up-regulated during mouse mammary gland involution and predicts poor survival in breast cancer](https://aacrjournals.org/clincancerres/article/11/19/6872/189639/Annexin-A8-Is-Up-Regulated-During-Mouse-Mammary).// Clin Cancer Res. 2005 Oct 1;11(19 Pt 1):6872-9.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-VSM, капсулы, 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VSM, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат висмодегиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Эриведж®, капсулы, 150 мг (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), которому DT-VSM полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея минимальные различия в качественном составе некоторых вспомогательных веществ при полном соответствии их количественного содержания. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата висмодегиба.

Клинико-фармакологические характеристики висмодегиба были изучены в нескольких исследованиях фазы I, II и специализированных клинико-фармакологических исследованиях для оценки фармакокинетики однократных и многократных доз, абсолютной биодоступности, проводились исследования баланса массы, потенциальных лекарственных взаимодействий, эффекта приема пищи, влияния на удлинение интервала QTc, изучались различные схемы приема и сочетания лекарственных препаратов. Эти исследования и оценки были проведены у пациентов с распространенными солидными опухолями или прогрессирующим БКР и у здоровых добровольцев (женщин, не способных к деторождению).

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев висмодегиб хорошо переносился в дозах до 540 мг. У пациентов с БКР висмодегиб применялся в виде однократных доз по 150 мг.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, всасывание висмодегиба является насыщаемым, прием пищи не влияет на ФК висмодегиба. Среднее значение абсолютной биодоступности висмодегиба при однократном приеме 150 мг составило 31,8 (CV = 14,5 %). В объединенной плазме крови связывание висмодегиба *in vitro* с белками плазмы крови человека было высоким (97 %) и не зависело от концентрации висмодегиба в диапазоне от 1 до 100 мкМ. Одним из механизмов, лежащих в основе наблюдаемой нелинейности в общей концентрации висмодегиба, является насыщаемое связывание с ААГ (α1-кислым гликопротеином). В кале человека определены четыре основных метаболита висмодегиба, но основные метаболиты и неизмененный висмодегиб суммарно составляли до 52% от введенной дозы. Средний период полувыведения висмодегиба составляет от 4 до 12 дней. Препарат выводится в основном с калом в виде основных метаболитов и неизмененного висмодегиба, выделение с мочей является второстепенным и составляет не более 14% от введенной дозы.

Клинические фармакокинетические исследования висмодегиба отражены в таблице 4-1. Базовым исследованием эффективности было исследование SHH4476. В основном и дополнительных исследованиях эффективности висмодегиба первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО). Информацию по эффективности и безопасности из исследования SHH3925g, данные по безопасности из рандомизированных исследований II фазы по другим онкологическим показаниям (например, исследования SHH4489g при раке яичника и SHH4429g при колоректальном раке), а также из программы клинико-фармакологических исследований можно считать вспомогательными. В пострегистрационном исселдовании МO25616 были получены данные об эфективности висмодегиба от 1215 пациентов с прогрессирующим БКР. В целом, результаты этого исследования подтвердили данные основного исследования SHH4476g.

Таблица 4-1. Табличный обзор клинических фармакокинетических исследований висмодегиба.

| **Клиническое исследование** | **Цели ФК, ФД** | | **Тип исследования** | **Популяция** | **Доза** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ФК исследование SHH4433g | ФК после однократной дозы | | Однократная доза | Здоровые женщины, не способные к деторождению | однократная пероральная доза 150 мг |
| SHH4683g  ФК исследование с меченным препаратом, баланс масс | | | |  |  |
| Часть А | Абсолютная биодоступность | | Однократная доза в/в/п/о | Здоровые женщины, не способные к деторождению | Однократное в/в введение 14C изотопа через 2 часа после однократной п/о дозы 150 мг |
| Часть B | Характеристика баланса масс и метаболического профиля | | Однократная доза п/о |  | Доза пероральной суспензии 150 мг, меченная 14С изотопом |
| Часть C | Определение изменений ФК‑параметров при в/в многократном введении по сравнению с однократной дозой | | Многодозовое исследование с п/о введением, однократная в/в доза |  | 150 мг PO 1 раз/сут x 7 дней с однократным введением 14C изотопа в/в через 2 часа после п/о дозы на 7‑й день |
| Часть D | Определение изменений ФК‑параметров при п/о многократном введении по сравнению с однократной дозой | | Многократное применение п/о |  | 150 мг п/о 1 раз/сут x 6 дней с однократным введением суспензии 14C изотопа п/о на 7‑й день |
| График дозирования SHH4610g | Влияние режима дозирования на ФК висмодегиба | | 2-периодное исследование (ударная доза и поддерживающая терапия), рандомизированное | Пациенты с онкологическим заболеванием | 150 мг п/о 1 раз/сут, 3 раза/нед, 1 раз/нед |
| Исследование влияния приема пищи CTEP № 8395 | Влияние приема пищи на ФК висмодегиба после однократного и многократного введения | | Исследование в 2 частях с однократным и многократным введением с пищей или без нее | Пациенты с онкологическим заболеванием | 150 мг п/о 1 раз/сут |
| Тщательное исследование влияния на интервал QTc SHHH4871g | Определение способности висмодегиба удлинять интервал QTc | | Рандомизированное двойное слепое исследование (с тройной маскировкой), в 3 параллельных группах с плацебо и положительным контролем | Здоровые женщины, не способные к деторождению | Висмодегиб 150 мг/сут х 7 дней  Моксифлоксацин 400 мг п/о |
| Исследования монотерапии | | | |  |  |
| График дозирования SHH3925g | | оценка ФКК при 3 уровнях дозы  ФД-оценка экспрессии GLi1  Промежуточное исследование, фазы I, II, лекарственные формы | Однодозовое и многодозовое | Пациенты с прогрессирующими солидными опухолями | 150, 270, 540 мг п/о 1 раз/сут |
| SHH4381g | | Оценка ФК в плазме крови и СМЖ | Многократное применение | Ребенок с медуллобластомой | 50 мг п/о 1 раз/сут |
| SHHH4476g | | ФК при распространенном БКР | Многократное применение | Пациенты с БКР | 150 мг п/о 1 раз/сут |
| Исследования комбинированной терапии | | | |  |  |
| SHH4429g | | Оценка ФК висмодегиба и ФК химиотерапии / бевацизумба при применении в комбинации | Многократное применение, | Терапия первой линии метастатического колоректального рака | 150 мг или плацебо в сутки в комбинации с FOLFOX + бевацизумаб или FOLFIRI + бевацизумаб |

В регистрационном исследовании висмодегиба, как ингибитора сигнального пути hedgehog для лечения распространенного базально-клеточного рака кожи, получены данные об эффективности в общей сложности от 96 пациентов. Наблюдение за субъектами исследования продолжалось 39 месяцев. Несмотря на нерандомизированный дизайн базового исследования, противоопухолевую активность в отношении уменьшения опухоли (ЧОО), наблюдаемую в базовом исследовании, можно обоснованно отнести к висмодегибу с учетом естественного течения заболевания без необходимости параллельного контроля. В случае местно-распространенного и симптоматических метастатических заболеваний уменьшение размера опухоли, измеряемое объективным частичным или полным ответом, считается клинически значимым.

В целом, польза для пациента, измеряемая устойчивым ответом опухоли и «значительной клинической пользой», была зарегистрирована по крайней мере у 50% пациентов с местно-распространенной БКР.

По результатам проведенных исследований оригинальный препарат висмодегиба был зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с:

* клинически выраженной метастатической базальноклеточной карциномой
* местнораспространенным базальноклеточным раком, при котором хирургическое вмешательство или лучевая терапия нецелесообразны.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности висмодегиба, полученные в ходе регистрационных клинических исследований и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных пациентов, получавших лечение по прямым показаниям (мБКР и мрБКР), базовое исследование представляет собой исследование с одной группой, включающее 104 пациентов, еще 34 пациента с распространенным БКР были включены в объединенную популяцию безопасности. Так же представлена информация о безопасности по данным 150 пациентов из глобального постмаркетингового исследования безопасности MO25616 и около 97 пациентов из исследования расширенного доступа SHH4811.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), встречающимися у ≥ 30 % пациентов, были мышечные спазмы (74,6 %), алопеция (65,9 %), дисгевзия (58,7 %), снижение масса тела (50,0 %), утомляемость (47,1 %), тошнота (34,8 %) и диарея (33,3 %).

Наиболее частым лабораторным отклонением была гипонатриемия, зарегистрированная примерно у 30% пациентов, и степень >3 (<130-120 ммоль/л) наблюдалась примерно у 5% пациентов. Примерно у 20% больных отмечалось повышение активности трансаминаз, в основном это были повышения 1-2 степени, разрешающиеся после отмены терапии. При этом проявления токсичности не коррелировали с концентрациями висмодегиба и его метаболитов в крови.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Общее содержание висмодегиба в плазме крови измеряли методом жидкостной хроматографии с твердофазной экстракцией/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Был разработан метод измерения несвязанного висмодегиба с использованием равновесного диализа с последующей твердофазной экстракцией и ЖХ-МС/МС [1, 4].

*Лекарственные формы*

В исследованиях фазы I использовали капсулы с сухой смесью (25 мг, 125 мг и 270 мг). В  исследовании ADME (всасывание, распределение, метаболизм и выведение) у человека в дополнение к капсулам для использования были приготовлены раствор для в/ввведения висмодегиба (5 мкг/мл) и суспензия висмодегиба для приема внутрь (150 мг/30 мл).

Наблюдались различия в биодоступности между капсулами с сухой смесью и капсулами с влажным гранулятом, однако это не оказывало влияния на результаты базовых исследований, поскольку капсулы с сухой смесью не применяли в базовых исследованиях. Данные могут указывать на то, что различие в лекарственной форме может оказывать влияние на биодоступность, что необходимо учитывать, если в будущем будут предложены изменения в лекарственной форме препарата. Процесс производства лекарственной формы препарата для базового исследования II фазы и процесс производства препарата, предназначенного для реализации, в отношении гранулирования идентичны. Таким образом, было представлено достаточное количество доказательств того, что результаты, полученные в ходе разработки с использованием различных лекарственных форм, релевантны для препарата, предназначенного для реализации [1, 5].

**Всасывание**

Висмодегиб – это высокопроницаемое соединение с низкой растворимостью в воде (класс BCS 2). Он растворим только при низком pH, около 1. Находясь в имитируемом желудочном соке, висмодегиб практически нерастворим. Коэффициент распределения (log D) равен 2,7. Всасывание является насыщаемым, о чем свидетельствует отсутствие пропорционального дозе увеличения экспозиции после однократного приема 270 мг и 540 мг препарата Висмодегиб. При клинически значимых состояниях (равновесное состояние) прием пищи не влияет на ФК висмодегиба.

После перорального применения капсулы 150 мг в различных исследованиях наблюдался широкий диапазон значений Tmax (от 1 часа до 7 дней). Концентрация висмодегиба в плазме крови повышалась относительно быстро, но за начальной фазой всасывания следовал широкий пик. Согласно популяционному фармакокинетическому анализу, у онкологических пациентов всасывание препарата было медленнее, чем у здоровых добровольцев, но влияние на концентрации несвязанного висмодегиба в равновесном состоянии составляло не более 5 %.

Абсолютную биодоступность висмодегиба после приема внутрь у здоровых добровольцев натощак определяли путем однократного введения 14С-изотопа 10 мкг внутривенно (в/в) через 2 часа после однократного приема внутрь немеченного препарата 150 мг, введенного в лекарственной форме, предложенной для выпуска на рынок. Абсолютную биодоступность (F, %) рассчитывали путем деления среднего значения AUC0-inf, нормализованного по дозе, для немеченого висмодегиба, применяемого внутрь, на среднее значение AUC0-inf, нормализованное по дозе, для 14C-висмодегиба, вводимого внутривенно. Среднее значение абсолютной биодоступности висмодегиба при однократном приеме 150 мг составило 31,8 (CV = 14,5 %) [1, 5, 6].

**Данные из исследований влияния приема пищи**

Влияние пищи на биодоступность висмодегиба оценивали в исследовании у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, включая часть с применением однократной дозы (изучение приема пищи с высоким содержанием жира и низким содержанием жира по сравнению с приемом натощак) и многократного применения (сравнение приема натощак с приемом вместе со «здоровым завтраком»). Прием после еды (с высоким содержанием жира) приводил к увеличению степени всасывания (AUCtota|) на 84 % по сравнению с приемом натощак в части исследования с однократным дозированием, в то время как прием пищи с низким содержанием жира приводил к повышению AUCtotal лишь на 3 %. В равновесном состоянии здоровый завтрак приводил к повышению общей AUC на 18 %. Из-за редкого отбора образцов и высокой изменчивости статистическая оценка концентраций несвязанной фракции не проводилась, однако данные указывают на увеличение концентраций несвязанной фракции в равновесном состоянии на 37 % [1, 7].

**Распределение**

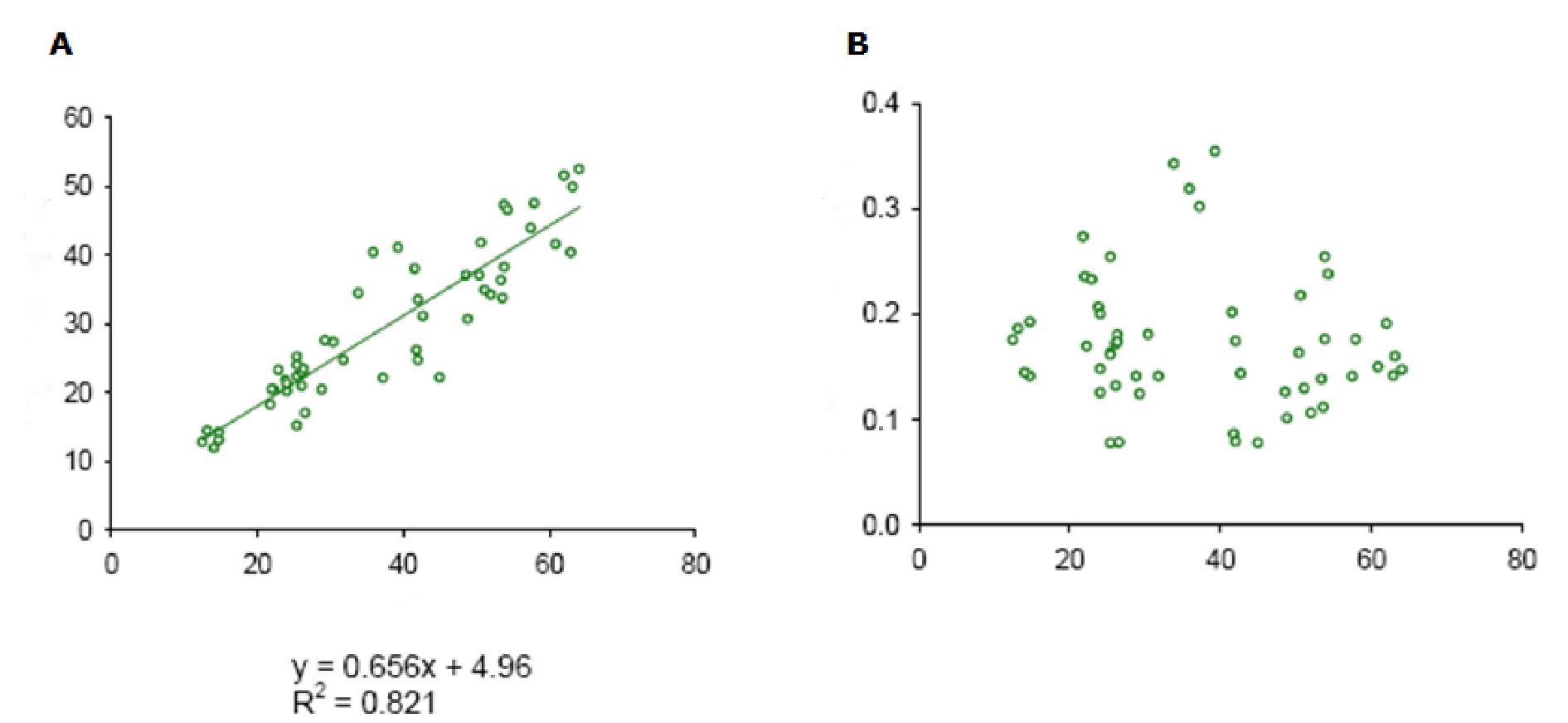
Объем распределения висмодегиба определяли путем внутривенного введения радиоактивно меченного 14С-висмодегиба в дозе 10 мкг через 2 часа после однократного приема внутрь 150 мг и после 7 дней ежедневного приема внутрь доз 150 мг. Оценка была частью исследования баланса массы у здоровых добровольцев. Объем распределения при внутривенном введении, основанный на общей концентрации, определялся как 16,4 л после однократной дозы и 26,8 л в равновесном состоянии. Таким образом, объем распределения был примерно на 60 % выше в равновесном состоянии, чем после однократного применения, что может быть обусловлено насыщением связывания с белками при концентрациях примерно в 3-4 раза выше таковых в плазме крови в равновесном состоянии.

Соотношение висмодегиба в цельной крови и плазме крови человека *in vitro* составляло от 0,61 до 0,82 при концентрациях висмодегиба от 1 до 100 мкМ.

В объединенной плазме крови связывание висмодегиба *in vitro* с белками плазмы крови человека было высоким (97 %) и не зависело от концентрации висмодегиба в диапазоне от 1 до 100 мкМ. Однако в чистой плазме крови, обогащенной ААГ (α1-кислым гликопротеином) или человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) в пределах физиологических диапазонов концентраций, связывание с ААГ было насыщаемым в изученном диапазоне концентраций висмодегиба (5-120 мкМ). Концентрации висмодегиба в плазме крови в равновесном состоянии (150 мг в сутки) находятся в диапазоне 20-30 мкМ. Таким образом, насыщение связывания ААГ *in vitro* наблюдалось в пределах клинически и физиологически значимого диапазона концентраций висмодегиба и ААГ, соответственно.

В образцах для клинических исследований несвязанная фракция (fu) была значительно ниже (< 1 %), чем fu *in vitro.* Таким образом, эксперименты *in vitro*, по-видимому, дали заниженные показатели связывания с белками *in vivo.*

**Рисунок 4-1.** Связь между уровнями общего (А) и несвязанного висмодегиба (В) и концентрацией ААГ (150 мг висмодегиба один раз в сутки) в исследовании SHH4610g.



Данные показателей в плазме крови в ходе клинических исследований продемонстрировали заметную корреляцию между общими концентрациями висмодегиба и уровнями ААГ в плазме крови, в то время как существенной корреляции между концентрацией несвязанного висмодегиба в плазме крови и ААГ обнаружено не было, что подтверждается данными из исследования SHH4610. У отдельных пациентов общая концентрация висмодегиба в плазме крови изменялась в зависимости от концентрации ААГ с течением времени. Более того, данные клинических исследований показали увеличение fu при повышении концентрации висмодегиба в плазме крови. В совокупности эти данные указывают на то, что одним из механизмов, лежащих в основе наблюдаемой нелинейности в общей концентрации висмодегиба, является насыщаемое связывание с ААГ [1, 5, 6, 8, 9].

**Выведение**

После перорального применения висмодегиб медленно выводится за счет комбинации метаболизма и выведения исходного препарата с желчью. T1/2 составлял около 12 дней после однократного приема, в то время как на основании популяционного фармакокинетического анализа эффективный T1/2 составлял около 4 дней в равновесном состоянии. После однократного приема внутрь в дозе 150 мг в исследовании баланса массы большая часть материала, связанного с лекарственным препаратом, обнаруживалась в кале (82 % от введенной дозы). В ранних образцах кала (0-72 часа) висмодегиб был основным соединением, на долю которого приходилось 22% от дозы, что в некоторой степени может быть обусловлено неусвоенным препаратом. В более поздних образцах кала (72-312 ч), которые могут в большей степени отражать относительную важность метаболизма и выведения исходного вещества с желчью, метаболит М3 составлял 12%, М1 – 1%, М13 – 3%, М18 – 2%, в висмодегиб – 9% от дозы. Таким образом, метаболизм может играть более важную роль, чем выведение с желчью. Однако в целом лишь 52 % от обнаруженной дозы поддавалось количественному определению в виде висмодегиба и его метаболитов в кале. Другие идентифицированные метаболиты обнаруживались в моче и кале, но не поддавались количественной оценке.

Выведение висмодегиба и его метаболитов с мочой составила около 4,4 % от однократной дозы, принятой внутрь. Если абсолютная биодоступность в 32 % приблизительно соответствует абсорбированной фракции (что, однако, не ясно), можно предположить, что выведение с мочой составляет не более 14 % от выведения всосавшегося препарата. Таким образом, выведение с мочой, по-видимому, является второстепенным путем выведения висмодегиба.

В исследовании баланса масс у человека висмодегиб преобладал в плазме крови, составляя > 98 % от общей циркулирующей радиоактивности через 4, 24, 168 и 312 часов. В плазме крови были обнаружены лишь следы M3, M4 и M5. Большое количество радиоактивности обнаруживалось в кале, где M3 был наиболее часто встречающимся метаболитом (15 %).

Пути метаболизма висмодегиба у человека включают окисление (M1, M3 и M14), глюкуронирование (M4 и M5) и расщепление пиридинового кольца (M13 и M18). Основной окислительный метаболит, выделяемый с калом (М3), продуцируется CYP2C9 и в меньшей степени CYP3A4/5; другой окислительный метаболит (М1) образуется главным образом под влиянием рекомбинантного CYP3A4/5, однако оба метаболита способны образовывать множественные изоформы.

Данные *in vitro* указывают на то, что висмодегиб является субстратом для эффлюксного транспортера P‑gp и, возможно, для BCRP. Эти переносчики могут играть важную роль в выведении висмодегиба [1, 5, 10].

**Пропорциональность дозе и временная зависимость**

Висмодегиб имеет нелинейную фармакокинетику как при общей концентрации, так и при концентрации несвязанной фракции, при этом экспозиция увеличивается менее чем пропорционально дозе. Предполагается, что это связано с двумя различными механизмами, насыщаемым связыванием с ААГ и всасыванием, ограниченным растворимостью.

В исследованиях при однократном ежедневном введении равновесное состояние достигалось в течение 7-21 дня, а кумуляция была примерно 3-4‑кратной для общей концентрации и 7-11‑кратной для концентрации несвязанной фракции.

В исследовании подбора доз у пациентов, SHH 3925g, фармакокинетику висмодегиба оценивали после однократного и многократного применения висмодегиба в форме капсул один раз в сутки в дозе 150 мг, 270 мг или 540 мг. После однократного приема средняя Cmax общей дозы и несвязанной фракции увеличивалась при повышении дозы с 150 мг до 270 мг. Однако при приеме 540 мг средние значения Cmax общей дозы и несвязанной фракции в плазме крови были аналогичны наблюдаемым при приеме 270 мг, а равновесные уровни общей дозы висмодегиба и несвязанной фракции, соответственно, были одинаковыми во всех группах, т. е. дальнейшего увеличения экспозиции висмодегиба при дозах выше 150 мг не наблюдалось. Что касается общих концентраций, то достижение плато может быть частично объяснено насыщаемым связыванием с белками. Однако насыщаемое связывание с белками не должно влиять на концентрации несвязанной фракции, поскольку такие концентрации зависят не от несвязанной фракции (fu), а от поглощенной фракции и собственного клиренса (CLu). Таким образом, данные исследования SHH3925 подтверждают предположение о том, что существует также другой нелинейный механизм, возможно, поглощение, ограниченное растворимостью.

В исследовании SHH4610 различные дозы были достигнуты путем увеличения интервала между дозами по 150 мг вместо применения более высоких однократных доз. Следовательно, зависимость фармакокинетики висмодегиба от концентрации может быть оценена без учета искажающего фактора разной биодоступности (F), вызванного всасыванием, ограниченным растворимостью (дозозависимый эффект). Тенденция в отношении общих концентраций была такой же, т. е. менее чем пропорциональной увеличению дозы, хотя плато достигнуто не было. Общие концентрации заметно коррелировали с уровнями ААГ, а fu с повышением концентрации висмодегиба увеличивалась, подтверждая, что нелинейность в общих концентрациях в некоторой степени определяется насыщаемым связыванием с белками. Однако в этом исследовании также была отмечена нелинейность концентраций несвязанной фракции. При 7‑кратном снижении дозы, с приема один раз в сутки до приема один раз в неделю, AUC несвязанной фракции снижалась лишь в 3,5 раза, в то время как минимальные уровни снижались пропорционально дозе.

Колебания от пика к минимальному уровню в равновесном состоянии составляли примерно 1,6 и 1,2 раза для концентрации несвязанной фракции и общей дозы, соответственно, т. е. кривая зависимости концентрации в плазме крови от времени была относительно плоской [1, 6, 8].

**Популяционный фармакокинетический анализ**

Объединенные данные клинических исследований были использованы для количественного описания фармакокинетики висмодегиба и оценки эффектов соответствующих ковариат, которые могут повлиять на экспозицию висмодегиба в популяционном фармакокинетическом анализе. По возможности одновременно анализировали как общий, так и несвязанный висмодегиб. Из-за сильного влияния альфа-1-кислого гликопротеина (ААГ) на фармакокинетику висмодегиба и колебаний уровня ААГ у онкологических пациентов в анализ была включена индивидуальная концентрация ААГ в соответствующие временные точки.

Умеренная межиндивидуальная вариабельность была оценена для параметров распределения висмодегиба в популяционном фармакокинетическом анализе (приблизительно 50 % для CLнесвяз и Vc, 20 % для KDААГ). Оценки внутрииндивидуальной вариабельности составили 27 % и 42 % для общего и несвязанного висмодегиба в плазме крови, соответственно. Различий в степени вариабельности ФК у онкологических пациентов и здоровых участников выявлено не было [1, 6, 9, 10-14].

**Фармакокинетика в целевой популяции**

В популяционном фармакокинетическом анализе типичным пациентом был 60-летний пациент с массой тела 75 кг и ААГ 30 мкМ. Моделирование и симуляции показали, что время достижения равновесного состояния составляет приблизительно 7 дней в типичной популяции при непрерывном ежедневном применении висмодегиба в дозе 150 мг.

Концентрация ААГ была наиболее важным фактором, влияющим на равновесные концентрации висмодегиба в плазме крови. Изменчивость общей концентрации висмодегиба в равновесном состоянии объяснялась преимущественно диапазоном концентрации ААГ, причем крайние концентрации ААГ соответствовали 47-101 % изменчивости общей концентрации висмодегиба. В то время как ААГ также оказывал важное значение на равновесную концентрацию несвязанного висмодегиба, крайние значения ААГ соответствовали лишь ± 21 % изменчивости концентраций несвязанного висмодегиба.

У онкологических пациентов всасывание лекарственного средства было более медленным (более низкая константа скорости всасывания первого порядка [ka]), чем у здоровых добровольцев, но без существенного влияния на экспозицию висмодегиба в равновесном состоянии [1, 6, 9, 11, 14].

**Предполагаемая продолжительность предупреждения беременности**

Поскольку фармакокинетические данные спустя 56 дней после прекращения лечения висмодегибом отсутствуют, был использован метод моделирования для оценки рекомендуемой продолжительности профилактики беременности у пациенток и половых партнерш пациентов мужского пола после последней дозы висмодегиба. В качестве безопасного порогового уровня висмодегиба в плазме крови использовали 1/10 от расчетного NOEL в исследовании эмбриофетального развития у крыс (что соответствует 0,0037 мкМ для общей концентрации). Моделирование было проведено для типичного пациента с добавлением вариабельности ± 50 %. Для женщины-партнерши пациента мужского пола экспозицию в плазме крови оценивали путем расчета суточной дозы, предполагая, что уровни висмодегиба в сперме такие же, как и в плазме крови, воздействие составляет 6 мл спермы в сутки и биодоступность из влагалища - 100%. При таком моделировании, время достижения уровня в плазме крови < 0,0037 мкМ было оценено как 7 месяцев после лечения у женщин, получавших висмодегиб, и 2 месяца после лечения у партнерш мужчин, получавших висмодегиб. Ограниченные данные, полученные после этого, показали, что уровни висмодегиба в сперме составляют менее 10% от таковых в плазме крови, что добавляет 10‑кратный коэффициент безопасности к оценке для партнерш пациентов мужского пола. Из-за сообщения о подозрении на длительную экспозицию висмодегиба более чем через 7 месяцев после лечения было проведено новое фармакокинетическое моделирование, используя популяционную фармакокинетическую модель. В общей сложности было смоделировано 4000 пациентов, и было установлено, что немалая доля пациентов, получавших висмодегиб, все еще может иметь его уровни выше 0,0037 мкМ через 7 месяцев после прекращения лечения [1].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

Обновленный популяционный фармакокинетический анализ показал, что CLu/F висмодегиба зависит от возраста, а не от массы тела или пола. Влияние возраста на CLu/F было незначительным, < 20 %, и, вероятно, не имеет клинического значения.

Почечная экскреция перорально вводимого висмодегиба низкая. Таким образом, легкая и умеренная почечная недостаточность вряд ли окажет клинически значимое влияние на фармакокинетику висмодегиба. На основании популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с легкой (по индексу BSA CrCl от 50 до 80 мл/мин, n=58) и умеренной (по индексу BSA CrCl от 30 до 50 мл/мин, n=16) почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. нарушение функции почек не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику висмодегиба (см. раздел 4.2). Имеются очень ограниченные данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью.

Основные пути выведения висмодегиба включают печеночный метаболизм и желчную/кишечную секрецию. В клиническом исследовании у пациентов с нарушением функции печени (степень нарушения основана на уровне АСТ и общего билирубина у субъекта) после многократных доз висмодегиба было показано, что у пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточности фармакокинетический профиль висмодегиба был сравним с таковым у пациентов с нормальной функцией печени.

Данных для оценки влияния расовой принадлежности было недостаточно. Педиатрические фармакокинетические данные в настоящее время были получены лишь от одного пациента и далее не рассматриваются, поскольку в настоящее время нет показаний к применению висмодегиба у детей [1, 6, 9].

**4.1.2. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между висмодегибом и агентами, повышающими рН, не ожидается. Результаты клинического исследования продемонстрировали снижение концентрации несвязанного висмодегиба на 33% после 7-дневного совместного лечения с 20 мг рабепразола (ингибитора протонной помпы), принимаемого за 2 часа до каждого введения висмодегиба. Ожидается, что это взаимодействие не будет клинически значимым.

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между висмодегибом и ингибиторами CYP450 не ожидается. Результаты клинического исследования продемонстрировали увеличение концентрации несвязанного висмодегиба на 57% на 7-й день после одновременного лечения флуконазолом в дозе 400 мг (умеренный ингибитор CYP2C9) ежедневно, но ожидается, что это взаимодействие не будет клинически значимым. Итраконазол (сильный ингибитор CYP3A4) в дозе 200 мг в день не влиял на AUC0-24 ч висмодегиба после 7 дней совместного лечения у здоровых добровольцев.

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между висмодегибом и ингибиторами P-gp не ожидается. Результаты клинического исследования продемонстрировали отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между висмодегибом и итраконазолом (сильным ингибитором Р-гликопротеина) у здоровых добровольцев [2].

Было проведено клиническое исследование лекарственного взаимодействия для оценки влияния висмодегиба на субстрат цитохрома P2C8 (CYP2C8), росиглитазон [1].

Таблица 4-2. Неспецифическое микросомальное связывание висмодегиба

| **Концентрация висмодегиба** | **Концентрация белка в микросомах** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **0,03 мг/мл** | **0,2 мг/мл** | **0,6 мг/мл** |
| **fumic ± SD** | **fumic ± SD** | **fumic ± SD** |
| 1 мкМ | 0,914 ± 0,040 | 0,705 ± 0,051 | 0,535 ± 0,003 |
| 10 мкМ | 0,915 ± 0,031 | 0,714 ± 0,050 | 0,479 ± 0,016 |
| 100 мкМ | 0,857 ± 0,033 | 0,442 ± 0,043 | 0,527 ± 0,042 |
| **Примечание:**  fumic = фракция, не связанная в микросомах. | | | |

Способность висмодегиба ингибировать Р450 была изучена в микросомах печени человека с использованием селективных маркерных субстратов в двух исследованиях (таблица 4-3) [1, 10].

**Таблица 4-3:** Значения IC50 ингибирования висмодегибом ферментов P450 в микросомах печени человека.

| **Изоформы P450** | **IC50 (маркерный субстрат)**  **(Исследование 05-1528)** | **IC50 (маркерный субстрат)**  **(Исследование 08-1984)** |
| --- | --- | --- |
| 1A2 | 36,5 мкМ (фенацетин) | > 50 мкМ (фенацетин) |
| 2B6 | Н/О | 26 мкМ (бупропион) |
| 2C8 | 24,0 мкМ (паклитаксел) | 7,2 мкМ (паклитаксел) |
| 2C9 | 29,3 мкМ (варфарин) | 5.3 мкМ (диклофенак) |
| 2C19 | 26,7 мкМ (мефенитоин) | Н/Р (мефенитоин) |
| 2D6 | 42,9 мкМ (декстрометорфан) | 27 мкМ (буфуралол) |
| 3A4/5 | > 50,0 мкМ (тестостерон) | > 50 мкМ (тестостерон) |
| 3A4/5 | > 50,0 мкМ (мидазолам) | > 50 мкМ (мидазолам) |
| **Примечание:**  IC50 = 50 %-я ингибирующая концентрация; Н/Р = не поддается расчету; Н/О = не определено.  Согласно данным, IC50 составляет от 16 до 50 мкМ. | | |

Константу ингибирования P450 (Ki) и механизм ингибирования оценивали для изоформ P450 2C8, 2C9 и 2C19 (таблица 4-4). Висмодегиб, по-видимому, не является мощным ингибитором P4503A4/5, зависимым от времени [1, 10].

**Таблица 4-4:** Константа ингибирования (Ki) висмодегибом ферментов P450 2C8, 2C9 и 2C19 в микросомах печени человека (исследование 08-1983).

| **Изоформы P450** | **Ki (маркерный субстрат)** | **Вероятный механизм ингибирования** |
| --- | --- | --- |
| 2C8 | 6,0 ± 0,2 мкМ (паклитаксел) | Неконкурентный |
| 2C9 | 5,4 ± 0,4 мкМ (диклофенак) | Конкурентный |
| 2C19 | 24 ± 1 мкМ (мефенитоин) | Конкурентный |

Висмодегиб ингибировал CYP2C8 и 2C9 *in vitro* при уровнях Ki ниже 50\*Cmax для несвязанного соединения, что указывает на возможность взаимодействия *in vivo.* Однако исследование *in vivo* с использованием субстрата CYP2C8 розиглитазона не выявило существенного влияния на фармакокинетику росиглитазона. Следовательно, риск клинически значимого влияния на субстраты CYP2C8 или CYP2C9 маловероятен. Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что висмодегиб не является релевантным ингибитором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 или CYP2D6 *in vivo*, поскольку Ki или IC50 для этих ферментов превышали 50\*Cmax для несвязанноговисмодегиба. Был получен сигнал *in vitro* об ингибировании CYP3A4, основанном на механизме, однако он считается слишком слабым для того, чтобы иметь клиническое значение.

Исследования *in vitro* с изучением способности индуцировать ферменты P450 представлены в таблице 4-5 [1].

**Таблица 4-5:** Способность висмодегиба к индукции.

| **Тип исследования** | **Диапазон концентраций (мкМ)** | **IC50 (мкМ)** | **Результаты** | **Аспекты GLP** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Криоконсервированные гепатоциты от 3 доноров-людей  (ссылка: 08-1985) | 0,1-100 мкМ  Инкубация в течение 48 часов  Омепразол, фенобарбитал и рифампицин = положительный контроль для индукции P450 1A2, 2B6 и 3A4/5 | - | - Активность ферментов P450 1A2, 2B6 и 3A4/5 не увеличивалась в клетках, подвергавшихся воздействию концентраций до 10 мкМ | Нет |
| Анализ TR-FRET конкурентного связывания PXR  (ссылка: 09-0054) | Соотношения TR-FRET были построены в зависимости от log концентрации GDC-0449 (диапазон концентраций от 7,0 x 10-6 до 100 мкМ) и затем проанализированы с помощью ПО IDBS XLfit® 4.2. | 83,3 | - Висмодегиб, по-видимому, не является соединением с мощным связыванием с PXR | - |

Согласно результатам исследований индукции гепатоцитов, висмодегиб, по-видимому, не является мощным индуктором Р450. Кроме того, по-видимому, он не является соединением с мощным связыванием с рецептором прегнана X (PXR). Однако при концентрациях > 10 мкМ наблюдалось снижение ферментативной активности без клеточной токсичности. Исследований по изучению потенциала взаимодействия, связанного с UGT, не проводилось.

Представлены исследование транспорта Р-гликопротеином и ингибирования Р-гликопротеина и 2 исследования транспорта и ингибирования BCRP (описано в таблицах 4-6 и 4-7) [1, 10].

**Таблица 4-6:** Транспорт Р-гликопротеина и ингибирование висмодегиба.

| **Тип исследования** | **Диапазон концентраций (мкМ)** | **Результаты** | **Соответствие GLP** |
| --- | --- | --- | --- |
| Клеточная система MDR1-MDCK циклоспорин А = известный ингибитор Р‑гликопротеина  (ссылка: 08-1880) | 15 мкМ | - Висмодегиб, по-видимому, является субстратом Р-гликопротеина, но не является ингибитором системы *in vitro* | Нет |

Таблица 4-7: Транспорт BCRP и ингибирование висмодегиба.

| **Тип исследования** | **Диапазон концентраций (мкМ)** | **IC50 (мкМ)** | **Результаты** | **Соответствие GLP** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клеточные однослойные системы Caco-2 и CPT-B1 (клеточная линия с нокдауном экспрессии BCRP) (ссылка: 09-0806) | 1. мкМ | - | - Висмодегиб снижал коэффициент эффлюкса E3S с 15,7 до 0,71 в монослоях клеток CPT-P1.  - Висмодегиб может быть классифицирован как вещество, способное ингибировать активность эффлюксного транспорта E3S, возможно, опосредованного BCRP | Нет |
| Ингибирование транспорта празозина (субстрата BCRP) в монослоях клеток MDCKII-BCRP (ссылка: 09-2611) | 0,3, 1, 3, 10, 30 мкМ. Влияние на двунаправленную проницаемость для 3Н-празозина | 2,4 | - Коэффициент эффлюкса празозина был снижен с 8,5 до приблизительно 1,6 в присутствии висмодегиба с расчетной IC50 2,4 мкМ.  - Висмодегиб, по-видимому, не является клинически значимым ингибитором BCRP. | Нет |

Висмодегиб, по-видимому, является субстратом Р-гликопротеина, но не является ингибитором в клетках MDR1-MDCK. Висмодегиб, по-видимому, не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (BCRP). В клетках MDCKII-BCRP висмодегиб ингибировал коэффициент эффлюкса празозина с IC50 2,4 мкМ.

Исследования *in vitro* были проведены как на рекомбинантных UGT, так и на микросомах печени человека, с изучением возможного ингибирования висмодегибом UGT 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 и 2B15, чтобы охватить основные UGT, участвующие в глюкуронировании препаратов, а также те UGT, которые ответственны за глюкуронирование морфина (2B7) и парацетамола (1A1, 1A6, 1A9, 2B15) [1].

**Таблица 4-8:** Концентрации IC50 для рекомбинантного UGT и микросом печени человека.

| **UGT** | **Рекомбинантный UGT** | **Микросомы печени человека** |
| --- | --- | --- |
| **IC50 (мкМ) ± SD** | **IC50 (мкМ) ± SD** |
| 1A1 | > 100 | > 100 |
| 1A4 | > 100 | > 100 |
| 1A6 | 91,5 ± 0,909 | > 100 |
| 1A9 | 36,6 ± 6,26 | 46,3 ± 18,1 |
| 2B7 | 80,8 ± 5,75 | > 100 |
| 2B15 | 87,9 ± 7,37 | > 100 |
| **Примечание:**  IC50 = полумаксимальная ингибирующая концентрация; UGT = UDP-глюкуронозилтрансфераза. | | |

**Влияние висмодегиба на сопутствующие препараты**

***Противозачаточные стероиды***

Результаты исследования лекарственного взаимодействия, проведенного у онкологических больных, показали, что системная экспозиция этинилэстрадиола и норэтиндрона не изменяется при совместном применении с висмодегибом.

Однако исследование взаимодействия длилось всего 7 дней, и нельзя исключить, что висмодегиб при более длительном лечении является индуктором ферментов, которые метаболизируют противозачаточные стероиды. Индукция может привести к снижению системного воздействия противозачаточных стероидов и, таким образом, к снижению эффективности контрацепции [2].

***Воздействие на определенные ферменты и транспортеры***

Исследования in vitro показывают, что висмодегиб может действовать как ингибитор белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Данные о взаимодействии in vivo отсутствуют. Нельзя исключать, что висмодегиб может вызывать повышенное воздействие лекарственных средств, переносимых этим белком, таких как розувастатин, топотекан и сульфасалазин. Одновременное применение следует проводить с осторожностью, может потребоваться коррекция дозы [2].

***Субстраты OATP1B1***

*In vitro* висмодегиб является ингибитором OATP1B1. Нельзя исключать, что висмодегиб может увеличивать воздействие субстратов OATP1B1 (бозентан, эзетимиб, глибенкламид, репаглинид, валсартан и статины). В частности, следует соблюдать осторожность, если висмодегиб назначается в комбинации с любыми статинами [2].

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

**Механизм действия**

Сообщалось о фармакодинамическом снижении модуляции в пути hedgehog, проявляющейся снижением экспрессии *GLI1* более чем в два раза по сравнению с анализом биоптатов до лечения у 10 из 13 пациентов [1].

**Первичная и вторичная фармакология**

Способность висмодегиба удлинять интервал QTc оценивали в двух клинических исследованиях, SHH3925g (исследование I фазы с участием онкологических пациентов) и SHH4871g (тщательное исследование влияния на интервал QTc с участием здоровых добровольцев), рассмотренных в разделе 4.2.2 «Клиническая безопасность» [1].

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

Местно-распространенный БКР, не поддающийся альтернативной терапии, встречается редко, а метастатический БКР — чрезвычайно редкое состояние. Очевидно, что долгосрочное плацебо-контролируемое исследование без перекрестных исследований предоставило бы идеальный набор данных для оценки пользы (и риска) у пациентов с метастатической базальноклеточной карциномой. Кроме того, при местно-распространенной форме такое исследование будет информативным не только в отношении пользы терапии с точки зрения ответа опухоли и продолжительности ответа, но и позволит оценить пользу с точки зрения времени до прогрессирования и задержки прогрессирования до деформирующего поражения. Тем не менее, существуют трудности проведения сравнительных исследований в этой очень ограниченной популяции, и предлагаемый дизайн клинических исследований представляется оправданным.

В регистрационном исследовании висмодегиба, как ингибитора сигнального пути hedgehog для лечения распространенного базальноклеточного рака кожи, получены данные об эффективности в общей сложности от 96 пациентов. Наблюдение за субъектами исследования продолжалось 39 месяцев.

Несмотря на нерандомизированный дизайн базового исследования, противоопухолевую активность в отношении уменьшения опухоли (ЧОО), наблюдаемую в базовом исследовании, можно обоснованно отнести к висмодегибу с учетом естественного течения заболевания без необходимости параллельного контроля. В случае местно-распространенного заболевания и симптоматических метастатических заболеваний уменьшение размера опухоли, измеряемое объективным частичным или полным ответом, считается клинически значимым. Исторические сравнения не могут быть надежными для интерпретации данных о выживании. Таким образом, выбранная конечная точка выглядит оправданной.

В анализе местно-распространенного заболевания, проведенном в ноябре 2011 г., ЧОО составил 30/63 (48%), а средняя продолжительность ответа составила около 9,5 месяцев. Обзор фотодокументации был проведен тремя опытными онкодерматологами, которые независимо друг от друга оценивали тяжесть поражений на исходном уровне и классифицировали результаты с точки зрения клинической пользы с последующей оценкой консенсуса. Результаты считаются заслуживающими доверия, а показатель «значительного клинического улучшения» у пациентов с наивысшей оценкой тяжести на исходном уровне составил 21/37 (57%).

О большинстве ответов сообщалось при первом запланированном визите, т.е. через 8 недель. Среднее время до максимального уменьшения опухоли составило около 7 месяцев.

В целом, польза для пациента, измеряемая устойчивым ответом опухоли и «значительной клинической пользой», была зарегистрирована по крайней мере у 50% пациентов с местно-распространенной БКР [1, 9].

По результатам данных исследований висмодегиб был впервые одобрен FDA как ингибитор сигнального пути hedgehog для лечения распространенного базально-клеточного рака кожи 30 января 2012 года.

В пострегистрационном исселдовании O25616 были получены данные об эфективности висмодегиба от 1215 пациентов с прогрессирующим БКР. В целом, результаты этого исследования подтвердили данные основного исследования SHH4476g [1].

В России оригинальный препарат Эриведж® был впервые зарегистрирован 26 сентября 2013 года [3].

#### **4.2.1.1. Результаты регистрационного исследования SHH4476g**

SHH4476g – базовое международное, несравнительное, многоцентровое исследование висмодегиба в 2 когортах. Метастатический базальноклеточный рак кожи (мБКР) определялся как БКР, который распространился за пределы кожи на другие части тела, включая лимфатические узлы, легкие, кости и/или внутренние органы. У пациентов с местно-распространенным базальноклеточным раком кожи (мрБКР) имели место поражения кожи, которые не подлежали хирургическому вмешательству (неоперабельные, многократно рецидивировавшие, когда радикальная резекция считалась нецелесообразной или при которых хирургическое вмешательство привело бы к существенной деформации или функциональным нарушениям), и для которых лучевая терапия была неэффективной, противопоказанной или нецелесообразной. До включения в исследование диагноз БКР был подтвержден гистологически. В исследовании могли принять участие пациенты с синдромом Горлина, у которых было как минимум одно поражение рБКР и которые соответствовали критериям включения. Пациенты получали ежедневную дозу препарата Висмодегиб 150 мг внутрь.

Медиана возраста популяции, подлежащей оценке эффективности, составляла 62 года (46% пациентов ≥ 65 лет), 61% пациентов были мужского пола, 100% были европеоидной расы. В когорте мБКР 97 % пациентов ранее получали терапию, включая хирургическое вмешательство (97%), лучевую терапию (58%) и системную терапию (30%). В когорте мрБКР (n = 63) 94% пациентов ранее проходили терапию, включая хирургическое вмешательство (89%), лучевую терапию (27%) и системную/местную терапию (11%). Средняя продолжительность терапии составила 12,9 месяца (от 0,7 до 47,8 месяцев).

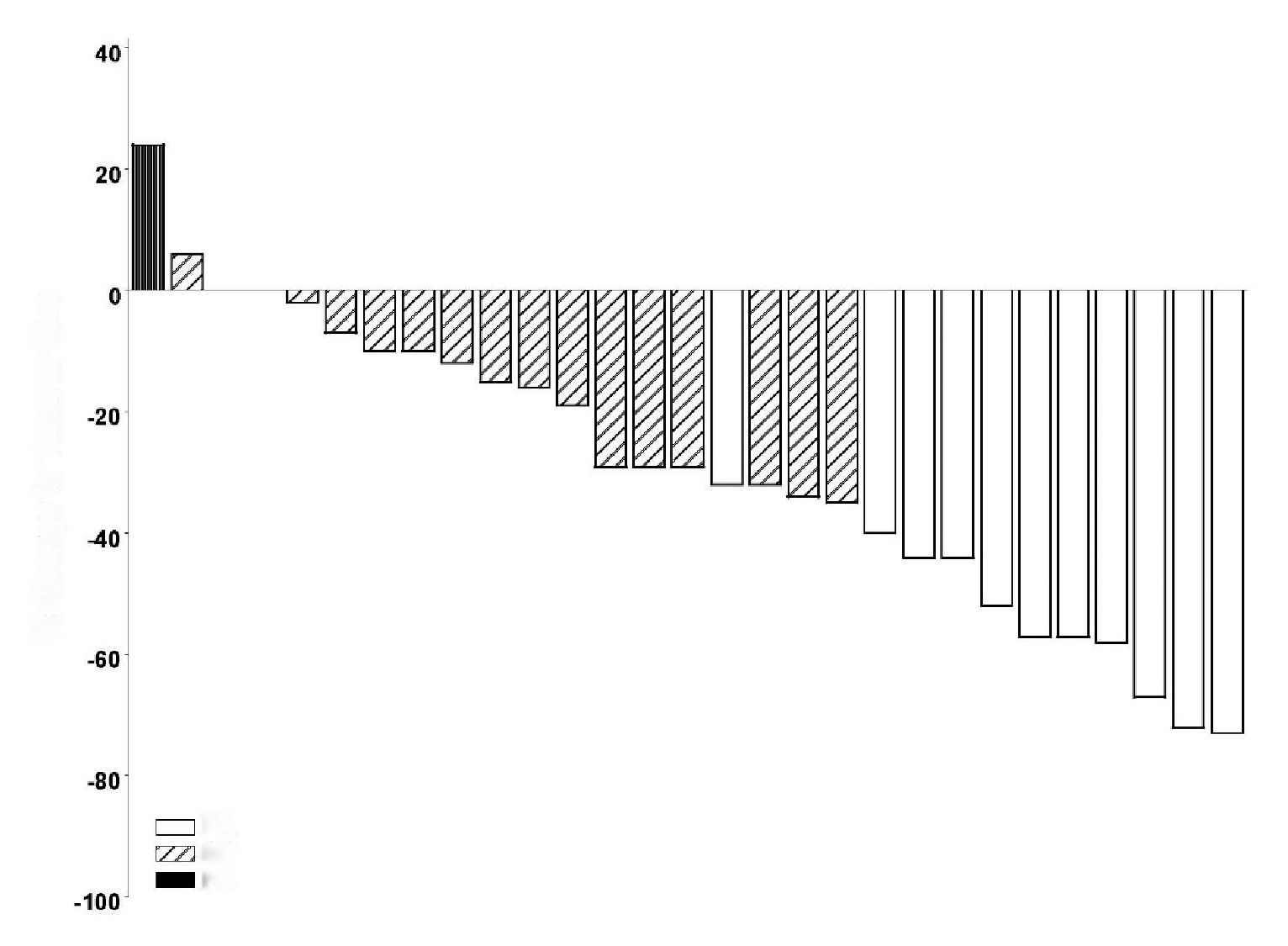
Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО), оцениваемая независимым контрольным учреждением (НКУ), как показано в таблице 4-9. Объективный ответ был определен как полный или частичный ответ, определенный на основе двух последовательных оценок с интервалом не менее 4 недель. В когорте мБКР ответ со стороны опухоли оценивали в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.0. В когорте мрБКР ответ со стороны опухоли оценивали на основе визуальной оценки внешнего вида опухоли и изъязвлений, визуализации опухоли (при необходимости) и биопсии опухоли. Пациент считался достигнувшим ответа в когорте мрБКР, если был выполнен хотя бы один из следующих критериев, и у пациента не наблюдалось прогрессирования: (1) уменьшение размера поражения на ≥ 30 % [сумма наибольших диаметров (SLD)] относительно исходного уровня в целевых поражениях при рентгенографии; (2) снижение SLD на ≥ 30 % относительно исходного уровня при внешне видимых размерах целевых поражений; (3) полное устранение изъязвлений во всех целевых поражениях. Основные результаты представлены в таблице 4-9 [1, 2, 9].

**Таблица 4-9.** Результаты эффективности висмодегиба в КИ SHH4476g (при оценке НКУ через 21 месяц и исследователем после 39 месяцев наблюдения после последнего включенного пациента): пациенты с данными по эффективности, доступными для оценки\*,†

| **Показатель** | **По оценке НКУ** | | **По оценке исследователем** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **мБКР**  **(n = 33)** | **мрБКР\*\***  **(n = 63)** | **мБКР**  **(n = 33)** | **мрБКР\*\***  **(n = 63)** |
| Пациенты с ответом на терапию  95 % ДИ для общего ответа | 11 (33,3 %)  (19,2%; 51,8 %) | 30 (47,6 %)  (35,5%; 60,6 %) | 16 (48,5 %)  (30,8%; 66,2 %) | 38 (60,3 %)  (47,2%; 71,7 %) |
| Полный ответ | 0 | 14 (22,2 %) | 0 | 20 (31,7 %) |
| Частичный ответ | 11 (33,3 %) | 16 (25,4 %) | 16 (48,5 %) | 18 (28,6 %) |
| Стабильное заболевание | 20 | 22 | 14 | 15 |
| Прогрессирующее заболевание\* | 1 | 8 | 2 | 6 |
| Медиана продолжительности ответа (месяцы) (95 % ДИ) | 7,6 (5,5; 9,4) | 9,5 (7,4; 21,4) | 14,8 (5,6; 17,0) | 26,2 (9,0; 37,6) |
| Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцев) (95 % ДИ) | 9,5 (7,4; 11,1) | 9,5 (7,4; 14,8) | 9,3 (7,4; 16,6) | 12,9 (10,2; 28,0) |
| Медиана ОВ (месяцы) (95 % ДИ) |  |  | 33,4 (18,1; НПО) | (НПО; НПО) |
| Показатель выживаемости через 1 год (95 % ДИ) |  |  | 78,7 %  (64,7; 92,7) | 93,2 %  (86,8; 99,6) |
| **Примечание:**  НПО = не поддается оценке.  \* Популяция пациентов с данными по эффективности, поддающимися оценке, определяется как все зарегистрированные пациенты, которые получили любое количество препарата Висмодегиб и для которых интерпретация независимым патологом архивной ткани или исходной биопсии соответствовала картине БКР.  † Не поддающиеся оценке/отсутствующие данные включали 1 пациента с мБКР и 4 пациентов с мрБКР.  ‡ Прогрессирование в когорте пациентов с мрБКР определяется как состояние, удовлетворяющее любому из следующих критериев: (1) увеличение суммы самых длинных размеров (SLD) на > 20 % от самого низкого уровня в целевых поражениях (согласно рентгенографии либо по внешним размерам), (2) Новые изъязвления целевых поражений, сохраняющиеся без признаков заживления в течение как минимум 2 недель, (3) Новые поражения при рентгенографии или физикальном обследовании, (4) Прогрессирование нецелевых поражений, согласно критериям RECIST.  \*\* У 54 % пациентов с БКР на 24‑й неделе гистопатологические признаки БКР отсутствовали. | | | | |

Как показано на поточных диаграммах на рисунках 4-2 и 4-3, которые отображают максимальное уменьшение размера целевого поражения у каждого пациента, у большинства пациентов в обеих когортах наблюдалось уменьшение опухоли по оценке НКУ [1, 2, 9].

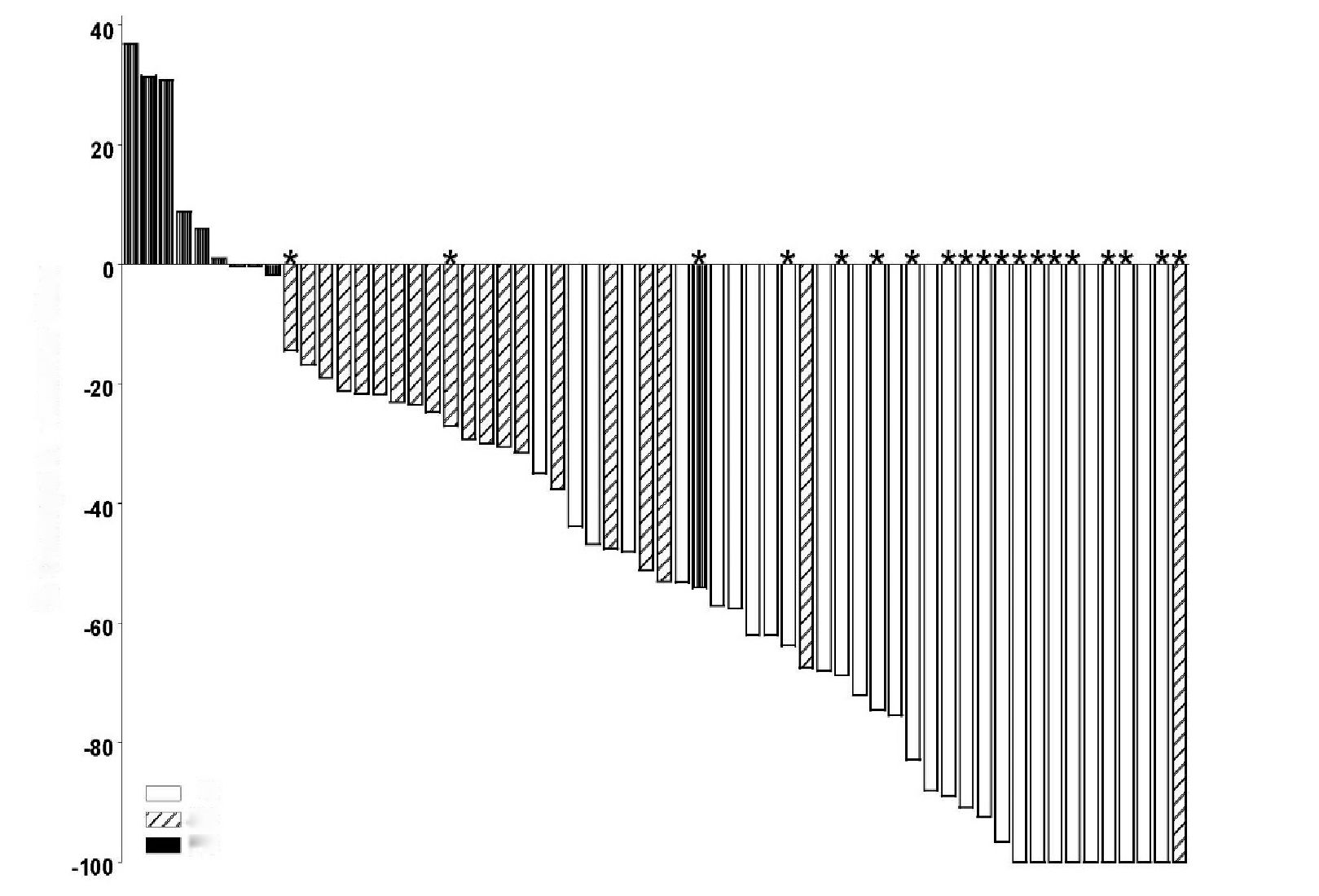
**Рисунок 4-2.** Когорта с метастатическим БКР SHH4476g.



Примечание:

Размер опухоли основан на сумме самых длинных размеров целевых поражений. ПЗ = прогрессирование заболевания, СЗ = стабильное заболевание, ЧО = частичный ответ. У 3 пациентов наилучшее изменение размера опухоли составило 0 %; на рисунке они представлены минимальными положительными столбиками. Четыре пациента не были включены в рисунок: 3 пациента со стабильным заболеванием были оценены только по нецелевым поражениям, у 1 пациента оценка не проводилась.

Рисунок 4-3. Когорта пациентов с местнораспространенным БКР SHH4476g.



Примечание:

Размер опухоли основан на сумме самых длинных размеров целевых поражений. ПЗ = прогрессирование заболевания, СЗ = стабильное заболевание, О = ответ, \* = полное разрешение изъязвлений. Оценка ответа была основана на комбинированной конечной точке, определенной, как указано выше. У четырех пациентов не было проведено измерение поражения, и они не были включены в график.

***Время до максимального уменьшения опухоли***

Среди пациентов, у которых удалось уменьшить опухоль, медиана времени до максимального уменьшения опухоли составила 5,6 и 5,5 месяцев, соответственно, у пациентов с мрБК и мБКР, на основе оценки НКУ. Согласно оценке исследователей, медиана времени до максимального уменьшения опухоли составила 6,7 и 5,5 месяцев, соответственно, у пациентов с мрБКР и мБКР [1, 2, 9].

#### **4.2.1.2. Результаты пострегистрационных исследований**

Пострегистрационное, открытое, несравнительное, многоцентровое клиническое исследование II фазы (MO25616) было проведено с участием 1232 пациентов с прогрессирующим БКР, среди них у 1215 пациентов были получены данные по эффективности и безопасности, поддающиеся оценке, с мрБКР (n = 1119) и мБКР (n = 96). мрБКР был определен как поражения кожи, которые не подлежали хирургическому вмешательству (неоперабельные или в случае которых хирургическое вмешательство привело бы к существенной деформации), и при которых лучевая терапия была неэффективна или противопоказана. Метастатический БКР определялся как гистологически подтвержденный отдаленный метастаз. До включения в исследование диагноз БКР был подтвержден гистологически. Пациенты получали ежедневную дозу препарата Висмодегиб 150 мг внутрь.

Медиана возраста всех пациентов составляла 72 года. Большинство пациентов были мужского пола (57%); у 8% был мБКР, у 92% - мрБКР. В метастатической когорте большинство пациентов ранее получали лечение, в том числе хирургическое вмешательство (91%), лучевую терапию (62%) и системную терапию (16%). В когорте с местнораспространенным заболеванием большинство пациентов ранее получали терапию, включая хирургическое вмешательство (85%), лучевую терапию (28%) и системную терапию (7%). Медиана продолжительности лечения у всех пациентов составляла 8,6 месяца (от 0 до 44,1 месяцев).

Среди пациентов популяции с данными по эффективности, поддающимися оценке, с измеримым и гистологически подтвержденным заболеванием у 68,5% и 36,9% был получен ответ на лечение, соответственно, в когортах мрБКР и мБКР, согласно RECIST v1.1. У пациентов, у которых был подтвержденный ответ (частичный или полный), медиана продолжительности ответа составляла 23,0 месяца (95% ДИ: 20,4, 26,7) в когорте мрБКР и 13,9 месяцев (95% ДИ: 9,2, НПО) в когорте мБКР. Полный ответ был достигнут у 4,8% пациентов в когорте мБКР и у 33,4% в когорте мрБКР. Частичный ответ был достигнут у 32,1 % пациентов в когорте мБКР и у 35,1% в когорте мрБКР [2,6].

**4.2.2. Клиническая безопасность**

Поскольку висмодегиб является первым в своем классе соединением, нет никаких данных о групповой безопасности препарата. База данных по безопасности ограничена числом пациентов, получавших лечение по прямым показаниям (мБКР и мрБКР), базовое исследование представляет собой исследование с одной группой, включающее 104 пациентов, еще 34 пациента с распространенным БКР были включены в объединенную популяцию безопасности.

Представлена информация о 150 пациентах из глобального исследования безопасности MO25616 и около 97 пациентов из исследования расширенного доступа SHH4811. НЯ как 1-2-й, так и 3-4-й степени, а также СНЯ регистрировались с заметно меньшей частотой по сравнению с опорным исследованием. Одно из объяснений такой разницы в репортировании НЯ – более короткая продолжительность терапии. Информация о безопасности, которую можно было бы получить из других онкологических исследований, имеет ограниченное значение, главным образом из-за гораздо более короткой продолжительности лечения (5 месяцев против 10), а также ввиду явно разных групп населения.

Только около 11% пациентов в базовом исследовании прекратили лечение из-за нежелательных явлений, указывающих на непереносимость режима терапии. Выход из исследования по решению пациента так же фиксировался как НЯ.

Ингибирование передачи сигналов hedgehog может привести к тяжелым порокам развития плода, таким как нарушение развития переднего мозга, микроцентрефалия, циклопия или отсутствие носа. Большую озабоченность вызывает тератогенность, хотя женщины в предполагаемой целевой популяции в основном не имеют сохраненный репродуктивный потенциал. Поскольку висмодегиб обнаруживается в сперме, предупреждения о необходимости контрацепции касаются также женщин-партнеров мужчин, получающих висмодегиб.

Наиболее частыми побочными эффектами в опорном исследовании были мышечные спазмы 68,3%, алопеция 63,5%, дисгезия 51,0%, снижение веса 46,2%, утомляемость 35,6% и тошнота 35,6%. Также часто встречались такие явления, как агевзия (11,5%), гипогевзия (10,6%) и астения 8,7%. Подавляющее большинство этих событий относилось к 1-2 степени. Снижение массы тела у 7,2% пациентов было наиболее частым событием 3 степени. Другими частыми явлениями были запор, диарея и снижение аппетита, о которых сообщалось примерно у 20%, и артралгия, о которой сообщалось у 15% в базовом исследовании. Дальнейшие мышечные явления, такие как мышечная боль, миалгия, боль в спине и подобные, были зарегистрированы у 3-6% пациентов каждое. Доклинические данные также показали нарушение фертильности. В группе безопасности около 30% женщин в пременопаузе сообщили об аменорее.

В опорном исследовании новообразования отмечены у 19 пациентов (18,3%), абсолютное большинство из которых были плоскоклеточными карциномами кожи. По сравнению с 3-летним риском развития плоскоклеточного рака после базальноклеточного рака (около 6% в течение 3 лет или менее) цифры, обнаруженные в исследованиях, были выше, кроме того, имеются доклинические данные в отношении пиломатриком у крыс, которые могут быть связаны с влиянием на волосяные фолликулы, но механизм полностью не выяснен. Плоскоклеточные карциномы кожи при раннем обнаружении поддаются хирургическому иссечению, поэтому всем пациентам, получающим висмодегиб, рекомендован регулярный осмотр кожи.

Как в основном исследовании, так и в других исследованиях сообщалось и о других злокачественных новообразованиях, таких как карцинома поджелудочной железы, карцинома пищевода, саркома и аденокарцинома легкого.

Заболевания глаз были зарегистрированы у 17,3% пациентов в основном исследовании. Сообщалось о множестве различных НЯ, как симптоматических («раздражение глаз», «боль в глазах» и «отек глаз»), так и диагнозов (кератит, кератопатия и язвенный кератит). Предполагается, что передача сигналов hedgehog участвует в пролиферации эпителиальных клеток роговицы.

В качестве подтверждения взаимосвязи между зарегистрированными НЯ и доклиническими данными о развитии костей и зубов, наблюдались редкие случаи репортирования следующих НЯ - «боли в челюсти» 1,9%, остеонекроз 1,9%, переломы. Имеются достоверные данные о нарушении развития костей в постнатальный период у животных, и, поскольку кость постоянно ремоделируется, это предположительно также может влиять на состояние костной ткани взрослых. Имеются данные о патологии костей и зубов неопределенного значения из педиатрического исследования медуллобластомы (PBTC-025). Воздействие висмодегиба в постнатальный период у детей может оказывать влияние на зубной ряд, но какое-либо влияние на зубы может быть незамеченным до прорезывания зубов у взрослых.

Всего было зарегистрировано четыре тромбоэмболических события, а также обморок/пресинкопальное состояние и сердечные события у нескольких пациентов. Предполагается, что передача сигналов hedgehog играет сложную роль в восстановлении ишемизированной ткани, например, при ишемии миокарда.

Не было выявлено никаких клинически значимых различий в безопасности в отношении пола или возраста (>/< 65 лет). Другие этнические популяции, кроме европеоидов и особых популяций пациентов печеночной или почечной недостаточностью, не изучались. Кроме того, частота и выраженность некоторых НЯ не коррелировала с концентрацией висмодегиба или его метаболитов в крови.

Наиболее частым лабораторным отклонением была гипонатриемия, зарегистрированная примерно у 30% пациентов, и степень тяжести этого НЯ >3 (<130-120 ммоль/л) наблюдалась примерно у 5% пациентов. Примерно у 20% больных отмечалось повышение активности трансаминаз, в основном это были повышения 1-2 степени, разрешающиеся после отмены терапии [1, 6, 9].

#### **4.2.2.1. Нежелательные явления по данным регистрационных исследований**

Оценка безопасности висмодегиба выполнена по данным основного исследования SHH4476g. Подтверждающая информация по безопасности представлена из исследования SHH3925g, дополнительные данные по безопасности получены из рандомизированных исследований фазы II при других онкологических показаниях (исследования SHH4489g при раке яичников и SHH4429g при колоректальном раке), а также из комплексной программы клинической разработки.

В базовом исследовании SHH4476g принимали участие 104 пациента. Объединенная популяция безопасности состоит из 138 пациентов с распространенным БКК из исследования SHH4476g (n = 104, 75,4%), SHH3925g (n = 33) и SHH4610g (n = 1; 0,7%).

Все пациенты в популяции базового исследования испытали по крайней мере одно НЯ, большинство из которых (57,7 %) были 1-2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при лечении, были мышечные спазмы (68,3%), алопеция (63,5%), дисгевзия (51,0%), снижение массы тела (46,2%), утомляемость (35,6%) и тошнота (28,8%). Явления, явно связанные с висмодегибом, проявляются довольно поздно: мышечные спазмы с медианой первого появления около 200-го дня и алопеция - около 100-го дня. Другими частыми явлениями являются диарея и запор примерно у 20% пациентов. Явления 3-5 степени несколько чаще регистрировались в группе местно-распространенного заболевания (46,5% против 33,3%), что может быть связано с большей продолжительностью лечения.

В основном исследовании было зарегистрировано 12 случаев плоскоклеточного эпителиального рака кожи. Хотя предполагаемая популяция подвергается повышенному риску этого злокачественного новообразования, отсутствие контрольной группы затрудняет оценку потенциального воздействия лечения.

В основномисследовании, а также в других исследованиях сообщается о нескольких дополнительных других видах рака; в основном исследовании было зарегистрировано по одному случаю карциномы пищевода и саркомы, а в объединенной популяции безопасности - два случая аденокарциномы поджелудочной железы. Не существует очевидной закономерности в отношении времени или типа злокачественных новообразований, хотя значение этих результатов еще не установлено.

Поскольку общая популяция оценки безопасности невелика, трудно установить значимость менее частых событий. Одним относительно частым событием были нарушения зрения, о которых сообщалось в 17% случаев в основном исследовании. Сообщалось о таких явлениях, как кератит, кератопатия, язвенная кератопатия, конъюнктивит, и хотя это разные явления, нарушения зрения представляют риск при приеме висмодегиба. Для сравнения, единственным отклонением со стороны органа зрения, о котором сообщалось в колоректальном исследовании, было повышенное слезотечение.

Другими НЯ, которые могут вызывать беспокойство, являются остеонекроз и переломы. Ингибиторы пути Hedgehog в доклинических исследованиях показали нарушение развития костей и зубов. Помимо очевидного риска в случае использования препарата не по прямому назначению у детей, это может представлять опасность и для взрослых, поскольку кость постоянно ремоделируется. Предоставленные данные неубедительны как в отношении доклинических, так и клинических данных, хотя результаты не указывают явно на эффект, его нельзя полностью исключить.

Часто сообщалось об артралгии (15%) и других нарушениях опорно-двигательного аппарата, а также явлениях, связанных с мышцами, таких как мышечная боль. Как и в случае с мышечными спазмами, четкий механизм действия не установлен.

Всего было зарегистрировано четыре тромбоэмболических события, а также обмороки/предобморочные состояния, гипотензия и сердечные события у нескольких пациентов.

Одно исследование предполагает важность передачи сигналов Hh в поддержании функции сердечной мускулатуры, кроме того, считается, что передача сигналов Hh играет роль в поддержании ниши стволовых клеток в субвентрикулярной зоне и гиппокампе. Клинические последствия, особенно в отношении длительного лечения, неизвестны.

Данные о влиянии висмодегиба на интервал QTc получены из фармакокинетического исследования с участием 60 здоровых добровольцев [1, 9].

**4.2.2.1.1. Отсроченные нежелательные явления по данным регистрационных исследований**

В объединенной популяции по безопасности нежелательные явления, возникающие через ≥ 12 месяцев после начала лечения висмодегибом, соответствовали общему профилю безопасности висмодегиба, при этом частыми нежелательными явлениями были мышечные спазмы (36,1%), диарея (25,0%), снижение массы тела (23,6%)), тошнота (18,1%), усталость и запор (по 13,9%), алопеция (12,5%) и снижение аппетита (11,1%).

Нежелательные явления, возникающие через ≥ 18 месяцев после начала лечения висмодегибом, также соответствовали общему профилю безопасности висмодегиба, при этом наиболее частыми нежелательными явлениями были мышечные спазмы (24,5%), диарея (18,4%), снижение массы тела (12,2%), тошнота. (8,2%), утомляемость (14,3%), запор (10,2%) и алопеция (10,2%).

Большинство явлений как через 12, так и через 18 месяцев были 1-2 степени тяжести [1, 9].

**4.2.2.1.2. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и другие события, представляющие интерес**

В основном исследовании на момент прекращения сбора данных серьезные нежелательные явления произошли у 26 пациентов в целом (25%), у 7 (21,2%) в популяции с метастазами и у 19 (26,8%) в популяции с местно-распространенной стадией.

Наиболее частыми СНЯ в основном исследовании были инфекции 4,8%, новообразования 4,8%, сосудистые заболевания 4,8%, заболевания сердца 3,8% и расстройства нервной системы 3,8%.

В основном исследовании, а также в единичных опубликованных случаях, наблюдались такие серьезные нежелательные явления со стороны сердца, как острый инфаркт миокарда, стенокардия, инфаркт миокарда, рестриктивная кардиомиопатия и такие сосудистые/неврологические явления, как гипотензия, ортостатическая гипотензия, обмороки и гиповолемический шок. Всего у четырех пациентов было зарегистрировано шесть опухолей (злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома, плоскоклеточная карцинома кожи, метастатическая плоскоклеточная карцинома, карцинома пищевода и саркома).

Семь пациентов с мБКР и девять пациентов с мрБКР умерли на дату первичной оценки, при этом у метастатических пациентов прогрессирование заболевания было наиболее частой причиной смерти (n = 5). В когорте мрБКР четыре пациента умерли от нежелательных явлений и один пациент от прогрессирования заболевания в течение 30 дней после лечения. Соответствующими серьезными нежелательными явлениями 5 степени были гиповолемический шок, острый инфаркт миокарда, менингеальные расстройства и «смерть по неизвестной причине». Четыре пациента умерли >30 дней после лечения (два случая смерти от неизвестной причины и один от ишемического инсульта, один пациент умер от прогрессирования заболевания).

При последнем обновлении данных было зарегистрировано в общей сложности 27 смертей, 15 в популяции мБКР и 12 в группе мрБКР. В общей сложности было зарегистрировано 6 смертей во время или в течение 30 дней после лечения и 21 смерть в последующем. Большинство случаев были связаны с прогрессированием заболевания (11 в группе с мБКР и 4 в группе мрБКР). Семь смертей были вызваны неблагоприятными событиями (один в группе мБКР и шесть в группе мрБКР) [1, 9].

#### **4.2.2.1.3. Отклонения в лабораторных и инструментальных исследованиях**

Случаи анемии были зарегистрирован как НЯ в клинических исследованиях. В доклинических исследованиях наблюдались случаи тромбоцитопении.

Повышение уровня холестерина наблюдалось как в доклинических, так и в клинических исследованиях. Повышение уровня общего холестерина было зарегистрировано у 42 больных.

Гипонатриемия, по-видимому, является наиболее распространенным лабораторным отклонением 1-й степени, о котором сообщалось примерно у 30% пациентов. Гипонатриемия 3-й степени и выше (Na 120-130 ммоль/л) была зарегистрирована примерно у 5 % пациентов.

Примерно у 20% больных наблюдается увеличение концентрации печеночных ферментов; однако ни один пациент не соответствовал критериям лекарственного повреждения печени.

Основным отклонением показателей жизнедеятельности является потеря веса со средним снижением на 5,7 кг.

Исследование влияния висмодегиба на интервал QTс у 61 женщины не показало значимого изменения по сравнению с исходным уровнем, что соответствует доклиническим данным [1, 6, 9].

**4.2.2.1.4. Безопасность у особых групп**

***Пол***

Около трети участников регистрационных исследований – женщины.

У женщин чаще отмечается тошнота и рвота, в целом в отношении химиотерапии женщины имеют более высокую степень тошноты и рвоты. Кроме того, в женской популяции наблюдается больше болей в конечностях. У большего числа пациенток женского пола наблюдались нежелательные явления >3 степени. Серьезных клинически значимых различий выявлено не было [1, 6, 9].

***Возраст***

Данные о безопасности по пожилым людям ограничены. В клинических исследованиях БКР примерно 40 % пациентов были пожилого возраста (≥ 65 лет). Популяционный фармакокинетический анализ позволяет предположить, что возраст не оказывал клинически значимого влияния на равновесную концентрацию висмодегиба [1, 6, 9].

***Этническая принадлежность***

Имеются ограниченные данные о пациентах неевропеоидной расы. Поскольку количество субъектов, не принадлежащих к европеоидной расе, составляло менее 3% от общей численности населения (6 чернокожих, 219 европеоидов), влияние расы не оценивалось [1, 6, 9].

***Беременные женщины***

Эриведж может вызвать эмбриофетальную гибель или тяжелые врожденные дефекты при введении беременной женщине. Было показано, что ингибиторы пути hedgehog, такие как висмодегиб, эмбриотоксичны и/или тератогенны у многих видов животных и могут вызывать серьезные пороки развития, включая черепно-лицевые аномалии, дефекты срединной линии и дефекты конечностей. В случае беременности у женщины, получавшей Эриведж, лечение необходимо немедленно прекратить [1].

***Грудное вскармливание***

Степень выделения висмодегиба с грудным молоком неизвестна. Из-за того, что он может вызывать серьезные дефекты развития, женщины не должны кормить грудью во время приема Эриведжа и в течение 24 месяцев после последней дозы [1].

***Дети***

Не изучалась. Дети не страдают БКР, если у них нет синдрома Горлина. Имеются ограниченные данные о патологиях формировании костей и зубов неопределенного значения из педиатрического исследования (PBTC-025) медуллобластомы [1, 15].

**4.2.2.1.5. Прекращение лечения из-за НЯ**

Мышечные спазмы стали причиной прекращения лечения у 2 пациентов. Все остальные события были единичными. Однако около 20% пациентов выбывают из исследования по «собственному решению». В общей сложности 30 пациентов в исследовании SHH4476g прекратили лечение из-за «решения пациента» или «решения врача». В этих случаях были проведены интервью на местах для определения основных причин прекращения. По данным интервью, наиболее распространенными причинами прекращения лечения были «непереносимые длительные НЯ» (36,7%), «другие» (26,7%) и «логистические проблемы, связанные с поездками и лечением» (20,0%) [1, 6, 9].

**4.2.2.1.6. Дополнительная информация о безопасности**

Был получен отчет о пациентке, не способной к деторождению, включенной в исследование, у которой наблюдалась стойкая алопеция. Концентрация висмодегиба в крови через 11 месяцев после лечения составила 2,5 мкМ. Во втором образце, взятом у того же пациента через 14 месяцев после лечения, не было обнаружено поддающихся количественному определению уровней висмодегиба. На основании анализа второго образца было сочтено, что результаты первого образца вряд ли были получены через 11 месяцев после прекращения лечения. Постмаркетинговые данные не были представлены [1].

### 4.2.3. Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в таблице 4-10 ниже, по классам систем органов (КСО) и по абсолютной частоте.

Частота определяется как:

Очень часто (≥ 1/10)

Часто (от ≥ 1/100 до < 1/10)

Нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100)

Редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000)

Очень редко (< 1/10 000)

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции в каждой категории частоты представлены в порядке уменьшения серьезности [2].

**Таблица 4-10.** Нежелательные явления, выявленные у пациентов, получающих висмодегиб.

| **Органы/системы** | **Очень часто** | **Часто** | **Частота неизвестна** |
| --- | --- | --- | --- |
| Эндокринные нарушения |  |  | Преждевременное половое созревание\*\*\*\* |
| Нарушения метаболизма и питания | Снижение аппетита | Обезвоживание |  |
| Нарушения со стороны нервной системы | Дивгевзия, агевзия | Гипогевзия |  |
| Желулочно-кишечные нарушения | Тошнота, диарея, запор, рвота, диспепсия | Боль в верхних отделах живота, боль в животе |  |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей |  | Повышение печеночных ферментов\*\* | Лекарственное поражение печени\*\*\*\*\* |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Алопеция, зуд, сыпь | Мадароз, аномалии роста волос | Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)/токсический эпидермальный некроз (ТЭН), лекарственная сыпь с эозинофилией и системных проявлениями (ЛСЭСП), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Мышечные спазмы, артралгия, боль в конечностях | Боль в спине, мышечно-скелетная боль в груди, миалгия, боль в боку, мышечно-скелетная боль, повышение креатинфосфокиназы крови\*\*\* | Преждевременное закрытие роста эпифизов\*\*\*\* |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Аменорея\* |  |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Снижение веса, слабость, боль | Астения |  |
| **Примечание:** Все отчеты основаны на нежелательных реакциях всех степеней с использованием классификации CTCAE 3.0, если не указано иное. \*Из 138 пациентов с распространенным БКР у 10 был сохранен репродуктивный потенциал. Среди этих женщин аменорея наблюдалась у 3 пациенток (30%). \*\*Включает предпочтительные термины: нарушение функции печени, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение активности печеночных ферментов печени. \*\*\* Наблюдалось у пациентов во время пострегистрационного исследования с участием 1215 пациентов, безопасность которых оценивалась. \*\*\*\* Сообщалось об отдельных случаях у пациентов с медуллобластомой во время пострегистрационного применения. \*\*\*\*\* Сообщалось о случаях лекарственного поражения печени у пациентов во время пострегистрационного применения. \*\*\*\*\*\*Случаи SCAR (включая ССД/ТЭН, ЛСЭСП и ОГЭП) были зарегистрированы у пациентов во время постмаркетингового применения. | | | |

### 4.2.4. Передозировка

Висмодегиб вводили в дозах, в 3,6 раза превышающей рекомендуемую суточную дозу в 150 мг. В ходе этих клинических исследований не наблюдалось повышения уровня висмодегиба в плазме крови или токсичности данного лекарственного средства [2].

### 4.2.5. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Висмодегиб не оказывает влияния или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами [2].

## Список литературы

1. [Assessment report. Erivedge vimodegib.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erivedge-epar-public-assessment-report_en.pdf) Procedure No.: EMEA/H/C/002602.
2. [EMA. Erivedge. ANNEX I.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_en.pdf) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
3. [Официальная инструкция на оригинальный препарат Эриведж.](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a5442cc8-82c8-4e9c-8922-efcb017b4b8c) 2018.
4. X. Ding, B. Chou, R.A. Graham et al. Determination of GDC-0449, a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway, in human plasma by solid phase extraction-liquid chromatographic-tandem mass spectrometry. //J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010; 878:785–90.
5. R.A.Graham, [B.L.Lum](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lum+BL&cauthor_id=21602311), [G.Morrison](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Morrison+G&cauthor_id=21602311) et al. [A single dose mass balance study of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in humans using accelerator mass spectrometry.//](https://dmd.aspetjournals.org/content/39/8/1460.long) Drug Metab Dispos. 2011 Aug;39(8):1460-7.
6. [P.M.LoRusso](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=LoRusso%20PM%5BAuthor%5D), [C.M.Rudin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rudin%20CM%5BAuthor%5D), [J.C.Reddy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Reddy%20JC%5BAuthor%5D) et al. [Phase I Trial of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Refractory, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244484/pdf/nihms476942.pdf).// [Clin Cancer Res. 2011 Apr 15; 17(8): 2502–2511.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=21300762)
7. M.R.Sharma, [T.G.Karrison](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Karrison+TG&cauthor_id=23553850), [B.Kell](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kell+B&cauthor_id=23553850) et al. [Evaluation of food effect on pharmacokinetics of vismodegib in advanced solid tumor patients](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674138/).// Clin Cancer Res. 2013 Jun 1;19(11):3059-67.
8. R.A.Graham, [B.L.Lum](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lum+BL&cauthor_id=21300760), [S.Cheeti](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cheeti+S&cauthor_id=21300760) et al. [Pharmacokinetics of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: the role of alpha-1-acid glycoprotein binding.//](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703823/) Clin Cancer Res. 2011 Apr 15;17(8):2512-20.
9. [A.Sekulic](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sekulic%20A%5BAuthor%5D), [M.R.Migden](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Migden%20MR%5BAuthor%5D), [A.E.Oro](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Oro%20AE%5BAuthor%5D) et al. [Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278761/pdf/nihms430813.pdf).// [N Engl J Med. 2012 Jun 7; 366(23): 2171–2179.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22670903)
10. [V.Malhi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Malhi+V&cauthor_id=27154174), D.Colburn, [S.J.Williams](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Williams+SJ&cauthor_id=27154174) et al. [A clinical drug-drug interaction study to evaluate the effect of a proton-pump inhibitor, a combined P-glycoprotein/cytochrome 450 enzyme (CYP)3A4 inhibitor, and a CYP2C9 inhibitor on the pharmacokinetics of vismodegib.//](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921109/) Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jul;78(1):41-9.
11. P.M.Lorusso, [A.Jimeno](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jimeno+A&cauthor_id=21753154), [G.Dy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dy+G&cauthor_id=21753154) et al. [Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors.//](https://aacrjournals.org/clincancerres/article/17/17/5774/76630/Pharmacokinetic-Dose-Scheduling-Study-of-Hedgehog) Clin Cancer Res. 2011 Sep 1;17(17):5774-82.
12. [T.Lu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lu%20T%5BAuthor%5D),[B.Wang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang%20B%5BAuthor%5D),[Y.Gao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gao%20Y%5BAuthor%5D) et al. [Semi‐Mechanism‐Based Population Pharmacokinetic Modeling of the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716579/).// [CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716579/) 2015 Nov; 4(11): 680–689.
13. R.A.Graham, [C.E.C.A.Hop](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hop+CE&cauthor_id=22458643), [M.T.Borin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Borin+MT&cauthor_id=22458643) et al. [Single and multiple dose intravenous and oral pharmacokinetics of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib in healthy female subjects.//](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495143/) Br J Clin Pharmacol. 2012 Nov;74(5):788-96.
14. P.M.Lorusso, [A.Jimeno](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jimeno+A&cauthor_id=21753154), [G.Dy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dy+G&cauthor_id=21753154) et al. [Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors.//](https://aacrjournals.org/clincancerres/article/17/17/5774/76630/Pharmacokinetic-Dose-Scheduling-Study-of-Hedgehog) Clin Cancer Res. 2011 Sep 1;17(17):5774-82.
15. [A.Gajjar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gajjar+A&cauthor_id=24077351), [C.F.Stewart](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Stewart+CF&cauthor_id=24077351), [D.W.Ellison](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ellison+DW&cauthor_id=24077351) et al. [Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856244/).// Clin Cancer Res. 2013 Nov 15;19(22):6305-12.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-VSM, капсулы, 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат висмодегиба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату висмодегиба Эриведж® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), имея минимальные различия в качественном составе некоторых вспомогательных веществ при полном соответствии их количественного содержания, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-VSM, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата висмодегиба. Поскольку лекарственный препарат DT-VSM является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения висмодегиба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства висмодегиба.

Висмодегиб – это низкомолекулярный ингибитор сигнального пути hedgehog (Hh). Hedgehog – лиганд, который связывается во внеклеточном пространстве с Patched (Ptch1), 12-сегментным трансмембранным рецептором на поверхности клетки и активирует Smoothend (SMO), 7-сегментый трансмембранный белок. Затем передача сигнала активированным SMO приводит к активации и перемещению в ядро факторов транскрипции Gli1, с индукцией генов-мишеней hedgehog, таких как Gli1, Ptch1, Ccnd2, FoxL1 и других, многие их которых участвуют в клеточной пролиферации, выживании клеток и ангиогенезе.

На основании первичных фармакологических данных и с учетом всей значимой информации о клиническом применении висмодегиба, установленный новый фармакологический класс (EPC – Established Pharmacologic Class) «ингибитор сигнального пути hedgehog», был признан для висмодегиба клинически значимым и научно обоснованным.

Фармакологические исследования безопасности висмодегиба включали исследования связывания с рецепторами *in vitro,* оценку ингибирования через каналы hERG *in vitro* и фармакологическое исследование сердечно-сосудистой безопасности у собак. Висмодегиб не обладал значительным кардиотоксическим потенциалом.

Токсическое воздействие на костную и зубную ткань (закрытие эпифизарной пластинки роста, аномалии развития резцов, отсутствие зубов, дегенерация/некроз одонтобластов, образование заполненных жидкостью кист в пульпе зуба, окостенение корневого канала и кровоизлияния, приводящие к переломам или выпадению зубов) наблюдалось у крыс, которым перорально многократно вводили висмодегиб в токсикологических исследованиях. Эти токсические свойства согласуются с фармакологической активностью висмодегиба в отношении ингибирования пути hedgehog.

Другие токсические эффекты, наблюдаемые у крыс и собак, которым перорально вводили висмодегиб, включали повышение уровня общего холестерина в 3 и 5 раз, соответственно, что включало изменения как ЛПВП, так и ЛПНП. Эти повышения, как правило, были обратимыми, не считались неблагоприятными, ввиду отсутствия соответствующих гистопатологических изменений или изменений уровней триглицеридов в сыворотке крови, а также отсутствия аналогичных наблюдений в клинической практике.

У крыс наблюдалось уменьшение количества вкусовых рецепторов на языке после 26 недель введения висмодегиба в дозе ≥ 50 мг/кг/сут, и в отношении этого эффекта наблюдалась тенденция к обратимости после 8‑недельного периода восстановления. В клинических испытаниях с применением висмодегиба частыми нежелательными явлениями (частота ≥ 10 %) были дисгевзия и агевзия, которые, вероятно, коррелировали с уменьшением числа вкусовых рецепторов у крыс.

У двух крыс, которым перорально вводили висмодегиб в дозе 100 мг/кг/сут в течение 26 недель, развилась пиломатрикома, доброкачественная опухоль, возникающая из волосяного фолликула. Клиническая значимость этого наблюдения не известна.

Другими частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались в клинических исследованиях висмодегиба, и которые также наблюдались у животных, были алопеция (крысы и собаки) и мышечные спазмы (тремор и подергивания лап у крыс, которым вводили висмодегиб в течение 4 недель или дольше в дозе ≥ 50 мг/кг/сут).

Токсикологические исследования при многократном введении крысам и собакам показали, что висмодегиб потенциально может ухудшать мужскую и женскую репродуктивную функцию и фертильность у человека. Кроме того, у женщин детородного возраста во время клинических исследований висмодегиба наблюдалась аменорея.

В исследовании эмбриофетотоксичности висмодегиб обладал тератогенным потенциалом и обладал эмбриотоксическими и фетотоксическими свойствами. Беременным крысам вводили перорально висмодегиб в дозах 10, 60 или 300 мг/кг/сут в период органогенеза. Пред- и постимплантационная гибель была увеличена при дозах ≥ 60 мг/кг/сут, включая раннюю резорбцию 100% плодов. Доза 10 мг/кг/сут приводила к порокам развития (в том числе отсутствию и/или сращению пальцев, открытой промежности и черепно-лицевым аномалиям), к задержке развития или к появлению вариантов развития (включая расширенную почечную лоханку, расширенный мочеточник, неполную оссификацию или отсутствие оссификации сегментов грудины, центров позвонков или проксимальных фаланг и когтей). Потенциальная тератогенность, обусловленная экспозицией висмодегиба у беременных женщин, вызывает особую озабоченность, учитывая ключевую роль передачи сигналов hedgehog в период раннего эмбрионального развития и опубликованные сообщения о пороках развития у потомства беременных животных, подвергавшихся воздействию ингибиторов hedgehog (например, циклопамина) во время беременности.

Была проведена стандартная серия исследований генотоксичности висмодегиба. Висмодегиб не обладал мутагенным потенциалом в анализе обратных мутаций бактерий *in vitro* (тест Эймса) и не был кластогенным в анализе хромосомных аберраций человека *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека или в микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo*.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-VSM, капсулы, 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат висмодегиба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Эриведж®, капсулы, 150 мг (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария), которому DT-VSM полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея минимальные различия в качественном составе некоторых вспомогательных веществ при полном соответствии их количественного содержания. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах висмодегиба у человека, полученные в исследованиях препарата Эриведж®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-VSM пока не проводилось.

Клинико-фармакологические характеристики висмодегиба были охарактеризованы в нескольких исследованиях фазы I, II и специализированных клинико-фармакологических исследованиях для оценки фармакокинетики однократных и многократных доз, абсолютной биодоступности, баланса массы тела, потенциала взаимодействия между лекарственными средствами, эффекта от приема пищи, потенциала удлинения интервала QTc, схемы приема и сочетания лекарственных препаратов. Эти исследования и оценки были проведены у пациентов с распространенными солидными опухолями или прогрессирующим БКР и у здоровых добровольцев (женщин, не способных к деторождению).

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев висмодегиб хорошо переносился в дозах до 540 мг. У пациентов с БКР висмодегиб применялся в виде однократных доз по 150 мг.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, всасывание висмодегиба является насыщаемым, прием пищи не влияет на ФК висмодегиба. Среднее значение абсолютной биодоступности висмодегиба при однократном приеме 150 мг составило 31,8 (CV = 14,5 %). В объединенной плазме крови связывание висмодегиба *in vitro* с белками плазмы крови человека было высоким (97 %) и не зависело от концентрации висмодегиба в диапазоне от 1 до 100 мкМ. Одним из механизмов, лежащих в основе наблюдаемой нелинейности в общей концентрации висмодегиба, является насыщаемое связывание с ААГ (α1-кислым гликопротеином). В кале человека определены четыре основных метаболитов висмодегиба, но основные метаболиты и неизмененный висмодегиб суммарно составляли до 52% от введенной дозы. Средний период полувыведения висмодегиба составляет от 4 до 12 дней. Препарат выводится в основном с калом в виде основных метаболитов и неизмененного висмодегиба, выделение с мочей является второстепенным и составляет не более 14% от введенной дозы.

Базовым исследованием эффективности висмодегиба было исследование SHH4476. В основном и дополнительных исследованиях эффективности висмодегиба первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО). Информацию по эффективности и безопасности из исследования SHH3925g, данные по безопасности из рандомизированных исследований II фазы по другим онкологическим показаниям (например, исследования SHH4489g при раке яичника и SHH4429g при колоректальном раке), а также из программы клинико-фармакологических исследований можно считать вспомогательными. В пострегистрационном исселдовании O25616 были получены данные об эфективности висмодегиба от 1215 пациентов с прогрессирующим БКР. В целом, результаты этого исследования подтвердили данные основного исследования SHH4476g.

В регистрационном исследовании висмодегиба, как ингибитора сигнального пути hedgehog для лечения распространенного базально-клеточного рака кожи, получены данные об эффективности в общей сложности от 96 пациентов. Наблюдение за субъектами исследования продолжалось 39 месяцев. Несмотря на нерандомизированный дизайн базового исследования, противоопухолевую активность в отношении уменьшения опухоли (ЧОО), наблюдаемую в базовом исследовании, можно обоснованно отнести к висмодегибу с учетом естественного течения заболевания без необходимости параллельного контроля. В случае местно-распространенного заболевания и симптоматических метастатических заболеваний уменьшение размера опухоли, измеряемое объективным частичным или полным ответом, считается клинически значимым.

В целом, польза для пациента, измеряемая устойчивым ответом опухоли и «значительной клинической пользой», была зарегистрирована по крайней мере у 50% пациентов с местно-распространенной БКР.

По результатам проведенных исследований оригинальный препарат висмодегиба был зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с:

* клинически выраженной метастатической базальноклеточной карциномой
* местнораспространенным базальноклеточным раком, при котором хирургическое вмешательство или лучевая терапия нецелесообразны.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности висмодегиба, полученные в ходе регистрационных клинических исследований и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных пациентов, получавших лечение по прямым показаниям (мБКР и мрБКР), базовое исследование представляет собой исследование с одной группой, включающее 104 пациентов, еще 34 пациента с распространенным БКК были включены в объединенную популяцию безопасности. Так же представлена информация о безопасности по данным 150 пациентов из глобального постмаркетингового исследования безопасности MO25616 и около 97 пациентов из исследования расширенного доступа SHH4811.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), встречающимися у ≥ 30 % пациентов, были мышечные спазмы (74,6 %), алопеция (65,9 %), дисгевзия (58,7 %), снижение масса тела (50,0 %), утомляемость (47,1 %), тошнота (34,8 %) и диарея (33,3 %).

Наиболее частым лабораторным отклонением была гипонатриемия, зарегистрированная примерно у 30% пациентов, и степень >3 (<130-120 ммоль/л) наблюдалась примерно у 5% пациентов. Примерно у 20% больных отмечалось повышение активности трансаминаз, в основном это были повышения 1-2 степени, разрешающиеся после отмены терапии. При этом проявления токсичности не коррелировали с концентрациями висмодегиба и его метаболитов в крови.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-VSM, как и оригинального препарата Эриведж®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов висмодегиба у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные реакции представлены в таблице 5-1 ниже, по классам систем органов (КСО) и по абсолютной частоте.

Частота определяется как: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10 000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции в каждой категории частоты представлены в порядке уменьшения серьезности.

**Таблица 5-1.** Нежелательные явления, выявленные у пациентов, получающих висмодегиб.

| **Органы/системы** | **Очень часто** | **Часто** | **Частота неизвестна** |
| --- | --- | --- | --- |
| Эндокринные болезни |  |  | Преждевременное половое созревание\*\*\*\* |
| Нарушения метаболизма и питания | Снижение аппетита | Обезвоживание |  |
| Расстройства нервной системы | Дивгевзия, агевзия | Гипогевзия |  |
| Расстройства ЖКТ | Тошнота, диарея, запор, рвота, диспепсия | Боль в верхних отделах живота, боль в животе |  |
| Гепатобилиарные расстройства |  | Повышение печеночных ферментов\*\* | Лекарственное поражение печени\*\*\*\*\* |
| Поражения кожи и подкожной ткани | Алопеция, зуд, сыпь | Мадароз, аномалии роста волос | Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)/токсический эпидермальный некроз (ТЭН), лекарственная сыпь с эозинофилией и системных проявлениями (ЛСЭСП), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) |
| Поражения мышечно-скелетной и соединительной ткани | Мышечные спазмы, артралгия, боль в конечностях | Боль в спине, мышечно-скелетная боль в груди, миалгия, боль в боку, мышечно-скелетная боль, повышение креатинфосфокиназы крови\*\*\* | Преждевременное закрытие роста эпифизов\*\*\*\* |
| Поражения репродуктивной системы и молочных желехз | Аменорея\* |  |  |
| Общие заболевания и реакции в месте введения | Снижение веса, слабость, боль | Астения |  |
| **Примечание:** Все отчеты основаны на нежелательных реакциях всех степеней с использованием классификации CTCAE 3.0, если не указано иное. \*Из 138 пациентов с распространенным БКК у 10 был сохранен репродуктивный потенциал. Среди этих женщин аменорея наблюдалась у 3 пациенток (30%). \*\*Включает предпочтительные термины: нарушение функции печени, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение активности печеночных ферментов печени. \*\*\* Наблюдалось у пациентов во время пострегистрационного исследования с участием 1215 пациентов, безопасность которых оценивалась. \*\*\*\* Сообщалось об отдельных случаях у пациентов с медуллобластомой во время пострегистрационного применения. \*\*\*\*\* Сообщалось о случаях лекарственного поражения печени у пациентов во время пострегистрационного применения. \*\*\*\*\*\*Случаи SCAR (включая ССД/ТЭН, ЛСЭСП и ОГЭП) были зарегистрированы у пациентов во время постмаркетингового применения. | | | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме висмодегиба не отмечено.

В исследовании по протоколу CL1951169 каждый доброволец получит по 1 приему висмодегиба в разовой дозе 150 мг. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности висмодегиба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании примут участие здоровые добровольцы мужского пола и здоровые добровольцы женского пола без сохраненного репродуктивного потенциала. Согласно продукт-специфическому руководству EMA[[1]](#footnote-1), исследования биоэквивалентности воспроизведенных препаратов висмодегиба рекомендуется проводить с участием здоровых добровольцев женского пола без сохраненного репродуктивного потенциала, что связано с влиянием препарата на репродуктивную систему, обратимость изменений у женщин неизвестна. Согласно продукт-специфическому руководству FDA[[2]](#footnote-2), исследования биоэквивалентности воспроизведенных препаратов висмодегиба разрешено проводить с участием здоровых добровольцев мужского и женского пола с сохраненным репродуктивным потенциалом, при условии строгого соблюдения режима контрацепции. Учитывая параллельный дизайн исследования и необходимость включения значительного числа добровольцев, было принято решение включить в исследование помимо женщин без сохраненного репродуктивного потенциала также и добровольцев мужского пола. Ожидается, что однократный прием висмодегиба в терапевтической дозе 150 мг не окажет негативного влияния на репродуктивную функцию мужчин. С целью обеспечения максимальной безопасности применения висмодегиба у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования предусмотрено проведение теста на беременность у женщин без документально подтвержденной хирургической стерилизации на скрининге и перед каждым приемом висмодегиба, так как в литературе описаны случаи возникновения беременности у женщин в постменопаузе.[[3]](#footnote-3)

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с висмодегибом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Метастатическая или местнораспространенная базальноклеточная карцинома у взрослых:

* При рецидиве после хирургического лечения
* При нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к висмодегибу или любому другому компоненту препарата.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Возраст до 18 лет.
* Одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный.

### 5.3.3. С осторожностью:

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### 5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Висмодегиб противопоказан в период беременности в связи с эмброитоксическим действием. Доклинические исследования показали, что ингибиторы сигнального пути hedgehog, такие как висмодегиб, являются эмбриотоксичными и/или тератогенными у различных видов животных и могут вызывать тяжелые пороки развития, такие как кранио-фасцальные аномалии, дефекты срединных структур, дефекты конечностей.

***Тест на беременность***

Женщины, обладающие детородным потениалом, должны проводить тест на беременность в пределах 7 дней до начала терапии и ежемесячно в период проведения терапии висмодегибом. Тест на беременность должен обладать чувствительностью как минимум 25мМЕ/мл и проводиться под руководством медицинского специалиста. При возникновении аменореи во время приема висмодегиба пациентки должны продолжать проводить тест на беременность ежемесячно во время терапии.

***В случае наступления беременности или отсутствия менструации***

В случае наступления беременности, отсутствия менструации или при подозрении на возможную беременность, пациентка должна немеленно сообщить об этом своему лечащему врачу.

**Контрацепция у мужчин и женщин**

***Женщины детородного потенциала*** в период лечения и в течение 24 месяцев после завершеия лечения висмодегибом, а так же в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

***Пациенты мужского пола***

Висмодегиб проникает в семенную жидкость. Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба на плод, пациенты мужского пола (даже после вазэктомии) должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством) при половом акте в период терапии висмодегибом и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата.

***Рекомендуемые высокоэффективные методы контрацепции:***

- гормональные контрацептивы (левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система, депо-медроксипрогестерона ацетат);

- трубная стерилизация;

- вазэктомия;

- внутриматочная спираль (ВМС),

***Рекомендуемые методы барьерной контрацепции:***

- презерватив (по возможности со спермицидным средством);

- диафрагма (по возможности со спермицидным средством).

**Период грудного вскармливания**

Висмодегиб противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью вызвать серьезные пороки развития у детей. Женщины должны воздерживаться от грудного вскармливания во время терапии висмоегибом и в течение 24 месяцев после его последнего приема.

**Фертильность**

Висмодегиб может оказывать влияние на фертильность.

У женщин детородного потенциала в клинических исследованиях наблюдалась аменорея.

Обратимость нарушения фертильности неизвестна.

Вследствие возможности развития необратимой потери фертильности в результате лечения висмодегибом, пациентам должна быть дана рекмендация по консервации спермы и яйцеклеток до начала терапии висмодегибом.

### 5.3.5. Способ применения и дозы

Висмодегиб должен назначаться и применяться только под наблюдением специалиста, обладающего достаточным опытом и знаниями в области лечения данной нозологии.

***Стандартный режим дозирования***

Внутрь по 150 мг, один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи.

Капсулу следует проглотить целиком, запивая водой.

Вскрывать капсулу нельзя.

***Длительность терапии***

При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития неприемлимой токсичности терапию висмодегибом следует прекратить.

Терапия висмодегибом может быть прервана на срок до 8 недель для контроля индивидуальной переносимости.

***Пропуск приема очередной дозы***

Если запланированный прием висмодегиба был пропущен, то следует возобновить его прием в обычное время; не следует принимать пропущенную дозу или ее увеличивать.

**Дозирование в особых случаях**

***Пациенты пожилого возраста***

Коррекции дозы висмодегиба у пациентов ≥65 лет не требуется.

***Пациенты детского возраста***

Безопасность и эффективность висмодегиба у пациентов детского возраста (детей и подростков <18 лет) не установлена. У пациентов детского возраста, получавших висмодегиб, отмечалось преждевременное закрытие эпифизарных зон роста и преждевременное половое созревание. Пациентам детского возраста не следует принимать висмодегиб.

***Пациенты с нарушениями функции почек***

Отдельные клинические исследования для изучения влияния нарушения функции почек на фармакокинетические показатели висмодегиба не проводились. По данным популяционного фармакокинетического анализа нарушение функции почек не влияют на фармакокинетические показатели висмодегиба. Изменение дозирования висмодегиба у пациентов с нарушением функции почек не требуются.

***Пациенты с нарушениями функции печени***

На основании результатов проведенного исследвоания по изучению фармакокинетических показателей, безопасности и переносимости висмодегиба у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени, изменение дозирования висмодегиба не требуются. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику висмодегиба.

### 5.3.6. Побочное действие

Наиболее часто возникающими (у ≥30% пациентов) нежелательными реакциями были были: мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость, тошнота и диарея.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0,1% и <1%), редко (≥0,01% и <0,1%), очень редко (<0,01%), частота неизвестна (невозможно определить частоту исходя из имеющихся данных). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов согласно медицинскому словарю для нормативно-правовой деятельность MedDRA.

В целом у пациентов с метастатической и местнораспространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался и описан ниже.

*Эндокринные нарушения:* частота неизвестна – преждевременное половое созревание.

*Нарушения обмена веществ:* очень часто – снижение аппетита; часто – дегидратация.

*Нарушения состороны нервной системы:* очень часто – дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), агевзия; часто – гипогевзия.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – тошнота, диарея, запор, рвота, диспепсия; часто – боль в животе, боль в верхней части живота.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение активности печеночных ферментов; частота неизвестна – лекарственное поражение печени.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – алопеция, зуд, сыпь; часто – выпадение бровей и ресниц, нарушение роста волос, частота неизвестна - Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)/токсический эпидермальный некроз (ТЭН), лекарственная сыпь с эозинофилией и системных проявлениями (ЛСЭСП), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП).

*Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – мышечные спазмы, артралгия, боль в конечностях; часто –боль в спине, мышечно-скелетная боль в груди, миалгия, боль в боку, мышечно-скелетная боль, повышение креатинфосфокиназы крови; частота неизвестна – преждевременное закрытие роста эпифизов

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* очень часто – аменорея (наблюдалась у 3 из 10 пациенток, находящихся в пре-менопаузальном периоде).

*Прочие:* очень часто – снижение веса, слабость, боли; часто – астения.

Выше представлены нежелательные реакции всех степеней тяжести – в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI-CTCAE) версия 3.0, если не указано иное.

***Пострегистрационное применение***

При пострегистрационном применении висмодегиба отмечались следующие нежелательные лекарственные реакции:

*Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* частота неизвестна – преждевременное закрытие эпифизарных зон роста.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* частота неизвестна – преждевременное половое созревание.

### 5.3.7. Передозировка

Информация о передозировке висмодегиба ограничена. При использовании висмодегиба в дозе, в 3,6 раза превышающей рекомендованную суточную дозу (150 мг), не наблюдалось повышения концентрации препарата в плазме или усиления токсичности.

### 5.3.8. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на висмодегиб**

***Препараты, которые ингибируют или индуцируют ферменты, метаболизирующие висмодегиб***

Выведение висмодегиба осуществляется различными путями. Висмодегиб в основном выводится в неизмененном виде. В образовании ряда незначимых метаболитов принимают участие различные изоферменты цитохрома P450 (CYP450).

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и ингибиторами CYP450 не ожидаются.

Результаты клинического исследования у здоровых обровольцев показали отсутствие клинически значимого взаимодействя между висмодегибом и флуконазолом (умеренным ингибитором изофермента CYP2С9) или итраконазолом (мощным ингибитором изофермента CYP3А4).

Концентрация висмоегиба может снижаться при одновременном применении с индукторами изофермента CYP3А4 (такими как рифампицин, карбомазепин, фенитоин, препараты, содержащие зверобой продырявленный), что в свою очередь не исключает снижения эффективности висмодегиба.

***Препараты, ингибирующие транспортные системы***

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия межу висмоегибом и ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp) не ожидаются.

Результаты исследования у здоровых добровольцев продемонстрировали отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимоействия между висмодегибом и итраконазолом (мощным ингибитором P-gp).

***Препараты, которые изменяют кислотность (pH) желудка***

Клинически значимые фармакокинетические взаимоействия между висмодегибом и препаратами, повышающими pH, не ожиаются.

Результаты клинического исследования у здоровых добровольцев продемонстрировали отсутсвие клиничеки значимого фармакокинетического взаимодействия между висмодегибом и рабепразолом (ингибитором протонного насоса).

**Влияние висмодегиба на сопутствующие лекарственные препараты**

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и субстратами изоферментов CYP450 не ожидаются.

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между висмодегибом и росиглитазоном (субстрат изофермента CYP2С8) у онкологических пациентов не наблюдалось. Таким образом, ингибирование ферментов цитохрома висмодегибом можно исключить.

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между висмодегибом и пероральными контрацептивами (этинилэстраиол и норэтистерон) у онкологических пациентов не наблюдалось.

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между висмодегибом и субстратами BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы) не ожидается. Согласно данным *in vitro* висмодегиб является ингибитором BCRP, однако концентрации, при которых происходило ингибирование *in vitro*, значительно выше, чем концентрации несвязанного висмодегиба, наблюдающиеся у пациентов.

### 

### 5.3.9. Особые указания

**Гибель эмбриона или плода, или тяжелые врожденные пороки**

Висмодегиб при приеме беременными женщинами может вызвать гибель эмбриона или плода, а также тяжелые врожденные пороки развития.

Прием висмодегиба противопоказан во время беременности.

Согласно разработанной компанием Ф.Хоффман-Ля Рош Лтд. программе по предотвращению беременности при терапии висмодегибом, *женщина, обладающая детородным потенциалом*, определяется как половозрелая женщина:

- при наличии менструации в любой момент в течение предыдущих 12 послеовательных месяцев;

- при отсутствии гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или при отсутствии медицински подтвержденного стойкого синдрома преждевременного истощения яичников;

- при отсутствии XY генотипа, синдрома Тернера или агенезии матки;

- при отсутствии менструаций вследствие проведения противоопухолевой терапии, включа терапию висмодегибом.

**Рекомендации**

***Для женщин, обладающих детороным потенциалом***

Висмодегиб противопоказан пациенткам, которые не способны выполнять рекомендации Программы по предотвращению беременности при терапии висмодегибом. Женщина, обладающая детородным потенциалом:

- должна понимать, что существует риск тератогенного воздействия висмодегиба на еще не родившегося ребенка;

- не должна принимать висмодегиб, если она беременна или планирует беременность;

-должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность, проведенного под руководством медицинского специалиста в пределах 7 дней до начала терапии висмодегибом;

- должна иметь отицательный результат достоверного теста на беременность, проводимого ежемесячно в течение терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после приема последней дозы;

- должна быть способна следовать рекомендациям по использованию эффективных методов контрацепции;

- должна использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции во время терапии висмодегибом при сохранении половой жизни;

- должна сообщить врачу, если нижеперечисленное произойдет впериод терапии или в течение 24 месяцев после приема последней дозы висмодегиба:

* Если наступила беременность или есть подозрение на наступление беременности;
* Если отстутствует ожидвемая менструация;
* Если пациентка прекратила применение контрацепции при сохранении половой жизни;
* Если пациентка нуждается в изменении контрацепции;
* Должна отказаться от грудного вскармливания во время терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после приема последней дозы.

***Для мужчин***

Висмодегиб проникает в семенную жидкость.

Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба на плод пациент мужского пола:

- должен понимать, что существует риск тератогенного воздействия висмодегиба на еще не родившегося ребенка при незащищенном половом контакте с женщиной;

- должен всегда использовать рекомендуемые методы контрацепции;

- должен сообщить врачу в случае наступления беременности у его партнерши во время его терапии висмодегибом или в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

***Для медицинских специалистов***

Специалист должен обучить пациентов, чтобы они понимали и были согласны со всеми вышеперечисленными положениями Программы по предотвращению беременности при терапиии висмодегибом.

**Контрацепция**

***Женщины детородного потенциала***в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения висмодегибом, а также в случае отсутствия менструаций или из нерегулярности, должна исполтзовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

***Мужчины***должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством), даже после вазэктомии, при половом контакте во время терапии висмодегибом и в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

**Тест на беременность**

Женщины, обладающие детородным потенциалом, в пределах 7 дней до начала терапии и ежемесячно во время проведения терапии должны проводить тест на беременность. Тест на беременность должен обладать чувствиетльностью как минимум 25мМЕ/мл и проводиться под руководством медицинского специалиста. При возникновении аменореи во время приема висмодегиба пациентки должнв продолжать проводить тест на беременность ежемесячно во время терапии.

**Ограничения в назначении и отпуске препарата женщинам, обладающим детородным потенциалом**

Первичное назначение и отпуск висмодегиба должно проходить в течение 7 дней после отрицательного результата тестов на беременность. Рецепт на висмодегиб может быть выписан только на 28 дней лечения, продолжение терапии требует нового назначения препарата врачом.

**Влияние на постнатальное развитие**

У пациентов, получавших висмодегиб, отмечалось преждевременное закрытие эпифизарных зон роста и преждевременное половое созревание. В некоторых случаях процесс преждевременного закрытия эпифизаных зон роста продолжался и после отмены препарата.

Установлено, что у различных видов животных висмодегиб вызывает тяжелые необратимые изменения в растущих зубах (дегенерация/некроз однотобластов, образование жидкостных кист в пульпе зуба, оссификация корневого канала и кровотечение), а так же закрытие эпифизарных зон роста.

Доклинические данные свидетельствуют о наличии потенциального риска задержки роста и деформаци зубов у новороженнных и детей.

**Донорство крови**

Пациентам не следует сдавать кровь или ее компоненты в период лечения и в течение 24 месяцев после последнего приема висмодегиба

**Донорство спермы**

Донорство спермы запрещено в период лечения и в течение 2 месяцев после последнего приема висмодегиба

**Кожная плоскоклеточная карцинома**

У пациентов с распространенной базальноклеточной карциномой существует повышенный риск развития кожной плоскоклеточной карциномы. Сообщалось о случаях развития кожной плоскоклеточной карциномы при применении висмодегиба пациентами с распространенной базальноклеточной карциномой; связь этих случаев с терапией висмодегибом не поределена. Таким образом, всем пациентам, принимающим висмодегиб, необходим регулярный мониторинг; при возникновении кожной плоскоклеточной карциномы следует провести лечение в соответствии со стандартной практикой.

**Влияние на электрокардиографические параметры**

Висмодегиб в терапевтической дозе не влияет на корригированный интервал QT (QTc).

**Вспомогательные вещества**

Поскольку в капсулах висмодегиба содержится вспомогательное вещество лактоза, пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, следует принимать препарат с осторожностью. Препарат содержит менее чем 1 ммоль (23 мг) натрия в расчете на одну дозу, то есть может быть отнесен к препаратам, не содержащим натрий.

**Инструкция по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности**

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Утилизация неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с местными требованиями.

### 5.3.10. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Прием препарата не влияет на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, с учетом профиля побочных эффектов.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности висмодегиба, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Висмодегиб – это низкомолекулярный ингибитор сигнального пути hedgehog (Hh). Hedgehog – лиганд, который связывается во внеклеточном пространстве с Patched (Ptch1), 12-сегментным трансмембранным рецептором на поверхности клетки и активирует Smoothend (SMO), 7-сегментый трансмембранный белок. Затем передача сигнала активированным SMO приводит к активации и перемещению в ядро факторов транскрипции Gli1, с индукцией генов-мишеней hedgehog, таких как Gli1, Ptch1, Ccnd2, FoxL1 и других, многие их которых участвуют в клеточной пролиферации, выживании клеток и ангиогенезе. В России оригинальный препарат висмодегиба Эриведж® был впервые зарегистрирован 26 сентября 2013 года

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность висмодегиба. У висмодегиба не было выявлено генотоксичности, однако препарат способен оказывать канцерогенность, тератогенность, эмбрио- и фетотоксическое действие, а также оказывает влияение на фертильность.

В клинической практике висмодегиб используется для лечения пациентов с распространенным базальноклеточнм раком кожи (метастатическим и местнораспространенным, не подлежащим хирургическому лечению, или если хирургическое лечение приведет к значительным функциональным ограничениям). В основном регистрационном исследовании висмодегиба приняло участие в общей сложности 104 пациента, данные об эффективности висмодегиба в основном исследовании получены от 96 пациентов. К настоящему моменту доступны данные о безопасности висмодегиба, полученные в ходе основного и дополнительных клинических исследований висмодегиба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, висмодегиб обладает статистически значимым преимуществом по первичной конечной точке (ЧОО) по результатам визуальной, рентгенологической и гистологической оценки. Основное исследование проведено в нерандомизированном дизайне ввиду редкости распространенного базальноклеточного рака кожи.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата висмодегиба (препарат Эриведж®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-VSM, капсулы, 150 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату висмодегиба - Эриведж® (владелец РУ - Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Эриведж®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. EMA. Vismodegib hard capsule 150 mg product-specific bioequivalence guidance. July 2018. EMA/CHMP/800794/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vismodegib-hard-capsule-150-mg-product-specific-bioequivalence-guidance\_en.pdf [↑](#footnote-ref-1)
2. FDA. Draft guidance on vismodegib. June 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Vismodegib\_Oral%20capsule\_203388\_RC06-15.pdf [↑](#footnote-ref-2)
3. Mirsafi R, Attarha M. Postmenopausal Pregnancy: A Case Report. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2020;25(3):260-262. Published 2020 Apr 18. doi:10.4103/ijnmr.IJNMR\_94\_19 [↑](#footnote-ref-3)