

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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження
№ 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Золгенсма, суспензія для внутрішньовенної інфузії, 2×10^{13} вг/мл (вектор геномів/мл)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	<p>Заявник припускає, що клінічна користь, швидше за все, пов'язана з прогресуючою втратою моторних нейронів, ніж зі зміною ефективності трансдукції в результаті віку. Хоча це правда, що вектор AAV може трансформувати тільки нейрони, які все ще життєздатні, також було продемонстровано, що зі збільшенням постнатального віку відсоток трансформованих гліальних клітин збільшується, в той час як кількість трансформованих нейронів зменшується в залежності від досліджуваної структури ЦНС.</p> <p>Вік може впливати на ефективність трансдукції при внутрішньовенному введенні здоровим тваринам. Дані щодо ефективності трансдукції (відсоток трансформованих нейронів) у НГП, які отримували лікування на 30-й та 90-й день після народження, були відсутні, що обмежує висновки щодо впливу віку на трансдукцію нейронів. Хоча вектор AAV9 здатний досягати цільової тканини, немає переконливих кількісних даних, отриманих на НГП, які б підтверджували достатню ефективність трансдукції моторних нейронів після внутрішньовенного введення Золгенсми пацієнтам зі СМА у віці > 6 місяців.</p>

1) первинна фармакодинаміка	<p>Загалом, фармакологічні дослідження в нокаутній моделі на мишах надають принципові докази для клінічного обґрунтування внутрішньовенного введення препарату Золгенсма в цільовій популяції пацієнтів (молоді пацієнти зі СМА 1 типу). Внутрішньовенне введення Золгенсми в індукованій моделі СМА1 у поросят є додатковим доказом цієї концепції. Внутрішньовенні ін'єкції AVXS101 в ранні терміни (PND 1 або 2) у мишей або NHP, а також внутрішньовенні та внутрішньовенні ін'єкції у молодих поросят демонструють ефективний біорозподіл AVXS101 в системі та ЦНС, а також ефективну експресію трансгену. Крім того, фармакологічні дослідження на мишах і мавпі циномольтус свідчать про користь раннього лікування, що також спостерігалось у шурів і котів згідно з опублікованими даними. Чим пізніше починається лікування, тим більше рухових нейронів пошкоджується, що не піддається лікуванню. Крім того, чим пізніше починається лікування у мишей, тим більше гліальних клітин і менше рухових нейронів трансдукується, хоча трансдукція рухових нейронів є ключовим фактором успіху лікування. Інtrateкальна (ІТ), інтрацеребровентрикулярна (ІЦВ) або внутрішньочерепна ін'єкція демонструє ефективний розподіл вектора до моторних нейронів у ЦНС НГП за допомогою в 10 разів меншої дози порівняно з внутрішньовенною ін'єкцією. Внутрішньовенне введення мишам значною мірою обмежувало біорозповсюдження в ЦНС, тоді як при внутрішньочерепному введенні мавпам ефективно трансдукувалися також периферичні тканини, що свідчить про те, що мавпа також піддається системному впливу при внутрішньочерепному введенні. Однак шлях введення ІТ не є шляхом введення, передбаченим у запропонованих показаннях, і, таким чином, дослідження з використанням цього шляху введення розглядалися лише як допоміжні дослідження.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Ефективність препарату для усунення пов'язаних із захворюванням серцевих вад вивчали на неонатальних мишах лінії SMNΔ7. У моделі</p>

	<p>SMA мишей (миші SMNΔ7) спостерігається зменшення маси лівого шлуночка та зменшення товщини стінки, ймовірно, через ексцентричну гіпертрофію. Наслідком цього є зниження частоти серцевих скорочень і погіршення серцевої функції порівняно з диким типом. Лікування цих мишей препаратом Zolgensma при PND1 частково покращувало ці симптоми, оскільки внутрішньовенне введення 5 x 10¹¹ векторних частинок (3,3 x 10¹⁴ вр/кг) Zolgensma при PND1 покращувало ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) і повністю корегувало частоту серцевих скорочень. Заявник зазначає, що як ступінь дилатації, так і потоншення стінок зменшилися і повернулися до значень WT у мишей SMNΔ7, які отримували лікування. Незрозуміло, чи лікування запобігає виникненню ефектів, пов'язаних з серцем, що здається більш вірогідним, чи ефекти відновлюються. SMN є молекулярним каркасом, на якому в цитоплазмі збираються малі ядерні рибонуклеопротейни (U snRNP), які потім транспортуються в ядро. UsnRNPs мають вирішальне значення для правильного сплайсингу пре-мРНК з мРНК. Зменшення кількості SMN призводить до дефіциту збірки UsnRNP, а повна втрата SMN призводить до ембріональної летальності у мишей, що ілюструє вирішальну роль сплайсингу SMN і мРНК у тканинах. Зменшення кількості SMN призводить до специфічної дегенерації спинномозкових мотонейронів, що потенційно можна пояснити РНК-зв'язуючими властивостями SMN як потенційного транспортного засобу для транспортування мРНК по довжині аксонів для дистальної трансляції, що також передбачається дослідженнями на моделях <i>in vitro</i> з дефіцитними SMN нейронами, які вказують на компартмент-специфічне зменшення трансляції мРНК. Нещодавно повідомлялося про випадки природної гіперекспресії SMN, коли клітинні лінії людини, отримані від не-SMA-індивідів, містили 3 копії SMN1, що не було пов'язано з дефектами. Однак, внаслідок лікування препаратом Золгенсма, кількість копій SMN1 може досягати</p>
--	---

	<p>в середньому 100 - 200 разів вище нормального рівня, що не виключає набагато вищих рівнів трансгену в окремих клітинах. Ризики, пов'язані з такими рівнями експресії, заявником не обговорюються. За відсутності небезпечної для життя токсичності, чітко пов'язаної або асоційованої з рівнями експресії SMN1, питання безпеки, пов'язані з високими рівнями експресії трансгена, не будуть розглядатися далі. Заявник повинен мати на увазі, що високий рівень експресії трансгена або збільшення транскрипційної та трансляційної здатності може бути причиною токсичності печінки, що спостерігалася в клініці, оскільки в цьому органі було виявлено найбільше копій SMN1 на диплоїдний геном.</p> <p>Таким чином, дефіцит білка SMN призводить до ранньої та стійкої серцевої дисфункції у мишей, яку можна частково або повністю виправити системним введенням AAV9 SMN. Наразі незрозуміло, чи це пов'язано з трансдукцією безпосередньо клітин серцевого м'яза, чи з трансдукцією нейронів, які стимулюють серцеві скорочення. Питання про те, чи є це вторинним або первинним фармакодинамічним ефектом, може бути предметом дискусії.</p> <p>Можна погодитися з тим, що немає необхідності проводити окремі фармакологічні дослідження з безпеки або дослідження фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів із препаратом Золгенсма.</p>
3) фармакологія безпеки	Не надається
4) фармакодинамічні взаємодії	Не надається
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не надається
2) всмоктування	Не надається
3) розподіл	Біорозподіл і персистенція векторної ДНК Zolgensma, а також експресія РНК трансгена hSMN були оцінені в контексті попереднього 6-місячного дослідження безпеки та біорозподілу у неонатальних мишей лінії FVB (дослідження № AD49TV.7A32.BTL) з використанням дослідницького вірусного препарату, охарактеризованого невалідованими методами

	<p>аналізу. Дози були вказані як $6,7 \times 10^{13}$ та $3,3 \times 10^{14}$ вг/кг Золгенсми, а тканини були зібрані для аналізу розподілу та експресії РНК за допомогою qPCR через 3, 6, 12 та 24 тижні після введення дози.</p> <p>Після цього попереднього дослідження біорозподілу було проведено два 3-місячних дослідження безпеки та біорозподілу у неонатальних мишей лінії FVB з використанням препарату Золгенсма, виготовленого за технологічним процесом В і охарактеризованого валідованими аналітичними методами. Золгенсма вводили в дозі $2,37 \times 10^{14}$ вг/кг (дослідження № 20122446) або в дозах $1,5 \times 10^{14}$ вг/кг, $2,4 \times 10^{14}$ в г / к г і $3,0 \times 10^{14}$ в г / к г (дослідження 8384031), а тканини відбирали для аналізів ddPCR та експресії РНК через 3, 6/7 і 12 тижнів після введення дози.</p> <p>Біорозподіл препарату Золгенсма, проаналізований у 12-тижневих та 24-тижневих дослідженнях GLP на мишах, показав стійку, поширену та високу тканинну трансдукцію при внутрішньовенному введенні. Також спостерігалася широка тканинна і висока експресія трансгену (включаючи серце, печінку і ЦНС), причому співвідношення розподілу вектора до експресії трансгену в периферичних тканинах становило приблизно від 1:1 до 1:10. Це також було очікувано через використання потужного повсюдного промотора, що стимулює експресію трансгену. Стійкі рівні вектора і трансгена в головному і спинному мозку свідчать про успішний перетин гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) вектором після системного введення новонародженим мишам. Найнижчий рівень розподілу вектора в тканинах та експресії трансгена було виявлено в селезінці та гонадах дорослих мишей. Ця картина біорозподілу була порівнянною між різними досліджуваними дозами. Однак на 12-му тижні спостерігалася потенційно нижча експресія трансгена за найнижчої досліджуваної дози ($1,5 \times 10^{14}$ вг/кг), що вказує на те, що, незважаючи на стійку векторну трансдукцію, експресія трансгена може зменшуватися з часом. Таким чином, найвищі рівні експресії векторної ДНК і РНК hSMN</p>
--	--

послідовно спостерігалися в серці, за яким йшли скелетні м'язи, СК, мозок, печінка і легені, тоді як відносно низькі рівні експресії векторної ДНК і РНК hSMN спостерігалися в селезінці, сім'яниках і яєчниках.

Як правило, очікується, що повний перелік органів і тканин аналізується на предмет біорозповсюдження вірусного вектора. Надане заявником обґрунтування вказує на те, що аналіз органів і тканин був обмежений органами, які або залучені до патології захворювання, або очікується, що вони будуть трансдуковані з високим ступенем ризику, виходячи з тропізму вектора. Оскільки тропізм вірусного вектора не є винятковим для зазначених органів, перевагу було б надано менш обмеженому аналізу біорозповсюдження. Оскільки повний перелік органів/тканин не був досліджений, слід припустити, що вірусний вектор також досягає інших органів і тканин, які не були включені в аналіз, і що трансген може також експресуватися в цих органах/тканинах. Це припущення підтверджується двома клінічними звітами про розтин двох смертей (що сталися через 52 дні та 5 місяців після введення вектора, відповідно). У звітах про розтин також зазначено розподіл вірусного вектора та експресії трансгена в наступних органах/тканинах: головний мозок (різні ділянки в одній з двох смертей), спинний мозок (різні рівні), дорсальні та вентральні корінці, DRG, діафрагма, скелетні м'язи, тимус, тонкий і товстий кишечник, шлунок, легені, підшлункова залоза, нирки, серце, селезінка, печінка та лімфатичні вузли. Майже у всіх досліджуваних органах і тканинах, включаючи нирку, можна було виявити ДНК вектора та експресію трансгена (мРНК або білок).

Виходячи з наявних даних про біорозподіл у двох немовлят, які померли під час фази ІІІ дослідження, нирка, ймовірно, є органом-мішенню для вірусного вектора. Тому було б цікаво отримати дані про біорозподіл вірусного вектора в нирках у мишей, але нових досліджень на тваринах не вимагається.

Постійна присутність на 12-му тижні високих рівнів векторної ДНК і мРНК трансгена в різних

	<p>тканинах (насамперед у серці та печінці) у мишей може свідчити про те, що небажані явища, виявлені в 12-тижневих дослідженнях GLP, ймовірно, пов'язані з наявністю (великої кількості) векторної ДНК та/або повсюдною (надмірною) експресією трансгена, що обговорюється в розділі "Токсикологічні властивості". У NHP спостерігався подібний широкий розподіл вектора і експресія трансгена як після внутрішньовенного, так і після внутрішньом'язового введення, хоча рівень відрізнявся для деяких органів порівняно з мишами (наприклад, NHP = нижча трансдукція в серці). Таким чином, токсичні ефекти, що спостерігалися у мишей з <i>Zolgensma sa</i>, потенційно можуть мати клінічне значення.</p> <p>Заявник представив результати дослідження біорозподілу у вигляді векторних копій на мкг гДНК, які дає уявлення про кількість трансдукції всієї тканини. Крім того, векторна трансдукція можна було б виразити у вигляді копій на диплоїдний геном. Це дозволило б краще зрозуміти трансдукованість тканин на рівні однієї клітини (що уможливило б порівняння між різними дослідженнями) та оцінити ризик клітинної стресової реакції після трансдукції з великою кількістю векторних геномів та/або гіперекспресії трансгенів. Ці дані також могли б надати корисну інформацію для пояснення (частково) токсичності, наприклад, з боку серця. На запит ці дані не були надані, натомість були надані дані про розподіл Золгенсми у людини, виражені у вигляді векторних копій на диплоїдний геном одного пацієнта, який помер (дослідження CL-303). Також було зроблено посилання на дані розподілу іншого пацієнта (дослідження CL-302), який помер, представлені в клінічній частині досьє, яка була більш обмеженою щодо кількості проаналізованих тканин. Чи є ці профілі загальним відображенням всіх пацієнтів, невідомо. Крім того, біорозподіл на рівні окремих клітин може відрізнятися у мишей порівняно з людьми. Наприклад, через те, що</p> <ul style="list-style-type: none">• у мишей спостерігався фатальний тромбоз передсердь, але, за словами Заявника, у
--	---

	<p>пацієнтів-людей не було жодних проблем з серцево-судинною безпекою, що може свідчити про різницю в трансдуктивності на рівні окремих кардіоміоцитів між мишами та людьми;</p> <ul style="list-style-type: none">• трансдукція селезінки мишей була послідовно нижчою в різних дослідженнях токсичності порівняно з іншими проаналізованими тканинами, в той час як кількість копій вектора у людини є значно вищою (в середньому = 10 копій на клітину); це також могло призвести до більшої кількості копій вектора в цій тканині (тут: селезінка) порівняно з мишами. <p>Заявник надав огляд усіх доступних даних біорозподілу цілої тканини людини та окремих клітин у порівнянні з даними біорозподілу цілої тканини миші (з 12-тижневих досліджень GLP) для визначення подібностей та відмінностей у трансдуцибельності в кожній тканині між мишею та людиною.</p> <p>Заявник не визначив виділення переносника, наприклад, у сироватці крові, слині, сльозах і поті, хоча це вважається невід'ємною частиною досліджень біорозповсюдження. Тим не менш, в клінічній частині досі надані дані щодо виділення AAV9 у людини (на основі літературних досліджень), що вважається достатнім.</p> <p>Крім того, сім'яники у НХП були позитивними на ДНК вектора і РНК трансгена, хоча тип трансформованої клітини (і, отже, потенційний ризик передачі статевої лінії) не був визначений. Жодних даних щодо яєчників самок не було отримано. У мишей було виявлено неопояснену вищу експресію SMN при застосуванні найвищої дози (3×10^{14} вг/кг) в яєчниках самок на 12-му тижні порівняно з 3 і 6-м тижнями (номер дослідження. 8384031).</p> <p>Описано чотири різні методи, що використовуються для визначення наявності векторної ДНК у тканинах і визначення потенційного утворення антитіл. Три з них також використовуються в клініці, а один - лише для досліджень на тваринах. Методи видаються придатними для використання в клініці.</p> <p>Можна припустити, що капсид AAV9 після потрапляння в клітину буде розщеплений</p>
--	---

	звичайними клітинними шляхами. Будівельні блоки для ДНК і терапевтичного білка також можна вважати природними для людини. Таким чином, відсутність досліджень метаболізму або виведення, а також досліджень фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами можна вважати прийнятною через біологічну природу продукту. Заявник вказав, що жодна тканина не повинна розглядатися як негативна. Дійсно, дані біорозподілу, включені до звіту дослідження AD49TV.7A32.BTL, показали переважно позитивні результати на ДНК вектора для досліджуваних органів і часових точок тварин, яким вводили Золгенсму. Єдиним винятком були зразки гонад з 24-го тижня, які виявилися або негативними, або містили рівні векторної ДНК в діапазоні від 49 до 128 копій/мкг гДНК. Ці дані свідчать про наступне: 1) негативні сигнали були виявлені лише в останній досліджуваній точці часу, і 2) лише зразки, що виявляли ≤ 50 копій вектора/мкг гДНК, були оголошені негативними.
4) метаболізм	Не надається
5) виведення	Не надається
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не надається
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не надається
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не надається
2) токсичність у разі повторних введень	Не надається
3) генотоксичність: in vitro	Не надається
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не надається
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не надається
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не надається
додаткові дослідження	Не надається
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не надається
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не надається

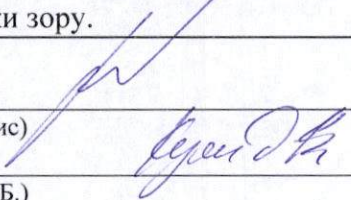
ембріотоксичність	Не надається
пренатальна і постнатальна токсичність	Не надається
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не надається
б) місцева переносимість	Не надається
7) додаткові дослідження токсичності:	Не надається
антигенність (утворення антитіл)	Не надається
імунотоксичність	Не надається
дослідження механізмів дії	Не надається
лікарська залежність	Не надається
токсичність метаболітів	Не надається
токсичність домішок	Не надається
інше	Не надається

<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Основним пов'язаним із Золгензмою та додозалежним явищем у серці мишей після внутрішньовенного введення Золгензми на стадії неонатального розвитку є тромбоз передсердь, що призводить до незапланованої смертності у значної кількості тварин. Серцево-судинна токсичність, пов'язана із застосуванням Золгензми, не спостерігалася у клінічних дослідженнях із застосуванням Золгензми, виготовленої з використанням комерційного виробничого процесу (процес В). Токсичність DRG, що спостерігалася при внутрішньовенному введенні Золгензми мавпам циномольгус, навряд чи спостерігатиметься у людини при застосуванні запропонованого режиму дозування. Однак, вважається дійсно цінним, що заявник пропонує моніторинг симптомів токсичності DRG при внутрішньовенному введенні Золгензми. Золгензма може бути схвалений з неклінічної точки зору.</p>
---	---

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)

_____ (П. І. Б.)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Золгенсма, суспензія для внутрішньовенної інфузії, 2×10^{13} вг/мл (вектор геномів/мл)
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Виробництво, первинне пакування, частковий контроль якості, вторинне пакування, випуск серії:</i> Новартіс Джен Терапіс, Інк. 2512 С. ТріЦентр Блvd., Дарем, Північна Кароліна (ПК) 27713, Сполучені Штати (США) <i>Частковий контроль якості:</i> ФПД Девелопмент, Л.П. 8551 Рісьорч Вей, Сьюїт 90, Міддлтон, Вісконсин (WI) 53562, Сполучені Штати
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне випробування фази I перенесення генів при спінальній м'язовій атрофії типу 1 з AVXS-101 AVXS-101-CL-101 COAV101A12101
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	13-травня-2014 до 14-грудня-2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	1 центр у США
9. Кількість досліджуваних	Було зараховано 15 учасників, 3 у когорті 1 та 12 у когорті 2.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета (цілі) Основною метою дослідження була оцінка безпеки. Вторинна мета (цілі) Цілі оцінки ефективності були вторинними цілями. Первинною кінцевою точкою ефективності був час від народження до (а) потреби в ≥ 16-годинній респіраторній підтримці на добу (включаючи дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах [BiPAP]) безперервно протягом ≥ 2 тижнів з а відсутності гострого оборотного захворювання, за винятком періопераційної вентиляції, або (б) смерті. Були й інші другорядні цілі: <ul style="list-style-type: none"> • Зміна від початкового рівня в балах Дитячої лікарні Філадельфії за тестом нервово-м'язових розладів у немовлят (CHOP- INTEND) • демонстрація покращення рухової функції та м'язової сили, що визначається досягненням функціонального самостійного сидіння. </p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження AVXS-101-CL-101 - це відкрите одноцентрове дослідження 1 фази, з однократною інфузією, зі зростаючою дозою, для оцінки безпеки та ефективності препарату AVXS-101 у 15 учасників зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) 1-го типу. При первинному вимірюванні методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR) доза в Когорті 1 була оцінена як $6,7 \times 10^{13}$ векторних грамів на кілограм (вг/кг), а доза в Когорті 2 була оцінена як $2,0 \times 10^{14}$ вг/кг. Згодом доза Когорти 2 була безпосередньо виміряна за допомогою більш розробленого та валідованого методу крапельної цифрової полімеразної ланцюгової реакції (ddPCR) і становила $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг. Внутрішньовенна доза препарату AVXS-101 виробництва компанії AveXis, який використовувався в усіх інших дослідженнях, визначалася за допомогою методу ddPCR і становила $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг. AVXS-101 вводили внутрішньовенно через периферичну вену кінцівки. Короткострокова безпека оцінювалася протягом двох років. Учасники проходили тестування на початковому етапі і поверталися для подальших візитів на 7-й, 14-й, 21-й і 30-й дні, а також спостерігалися один раз на місяць протягом 12 місяців після інфузії, а потім кожні 3 місяці протягом 2 років після інфузії. Позапланові візити відбувалися, якщо головний</p>

	дослідник (ГД) визначав, що вони були необхідними.
12. Основні критерії включення	<p>Вік шість або дев'ять місяців і молодше (залежно від когорти) на день інфузії вектора з СМА 1-го типу, визначений за такими ознаками: шість або дев'ять місяців і молодше (залежно від когорти):</p> <ul style="list-style-type: none"> o Діагностика СМА ґрунтується на аналізі мутацій генів з використанням біалельних мутацій моторного нейрона 1 (SMN1) (делеція або точкові мутації) та 2 копій SMN2. o Початок захворювання при народженні до 6-місячного віку. o Гіпотонія за клінічною оцінкою із затримкою моторних навичок, поганим контролем голови, круглою поставою плечей і гіпермобільністю суглобів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>З учасникам когорти 1 одноразово вводили $6,7 \times 10^{13}$ вг/кг (за даними qPCR) препарату AVXS-101 через венозний катетер, встановлений у периферичну вену. Для 12 учасників Когорти 2 $2,0 \times 10^{14}$ вг/кг (як визначено за допомогою qPCR) AVXS-101 вводили одноразово через венозний катетер, введений у периферичну вену. Згодом доза для Когорти 2 була визначена на рівні $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг за допомогою більш розробленого та повністю валідованого методу ddPCR.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалось
15. Супутня терапія	Не застосовувалось
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність: Кількість учасників, які пережили постійну вентиляцію легенів або смерть</p> <p>Відсоток учасників, які дожили без подій до кожного критерію ефективності, був розрахований для кожної когорти в групі наміру лікувати (ITT). Первинне відсікання ефективності відбувалося, коли останній учасник досягав 13,6 місяця.</p> <p>Вважалося, що учасники, які припинили дослідження з будь-якої причини до відсікання даних про ефективність, досягли кінцевої точки.</p> <p>Для порівняння, у природному дослідженні учасників СМА 1-го типу було оцінено, що лише 25% учасників СМА 1-го типу з 2 копіями виживання моторного нейрона 2 (SMN2) доживуть без подій до 13,6-місячного віку.</p>

	<p>Спостережувану частку учасників, які вижили в поточному дослідженні на момент відсікання первинних даних про ефективність, порівнювали з оцінкою 25% в анамнезі за допомогою 1-вибіркового точного біноміального тесту. Це порівняння проводилося окремо для кожної когорти.</p> <p>Ефективність: Середні зміни від вихідного рівня за результатами тесту нервово-м'язових розладів у немовлят Дитячої лікарні Філадельфії (CHOP-INTEND) Зміни в балах за шкалою CHOP-INTEND порівняно з вихідним рівнем були проаналізовані за допомогою змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM). Модель для повного набору аналізу (FAS) включала зміну від вихідного рівня як залежну змінну, фіксовані ефекти когорти, візиту та коваріату вихідного рівня, а також взаємозв'язки когорти-візиту, вихідного рівня-візиту.</p> <p>Ефективність: Кількість учасників, які досягли функціонально незалежного сидіння Основним джерелом даних про досягнення проміжних результатів вважається підтвердження зовнішнім експертом досягнень проміжних результатів, зафіксованих під час оцінювання фізичної терапії на відеозаписах. Кількість (%) учасників, які продемонстрували докази досягнення проміжних результатів на момент кожної часової точки аналізу даних про ефективність, було підсумовано по когорті за допомогою FAS. Спостережувану частку досягнення цих проміжних результатів порівнювали з очікуваним рівнем досягнення серед неліквованих учасників з СМА типу 1 (нульовим) за допомогою 1-стороннього точного біноміального тесту. Щоб уможливити обчислення р-значення, замість буквального нуля було використано значення 0,1%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Кількість учасників, які відчули неприйнятну токсичність, пов'язану з лікуванням Безпеку оцінювали за частотою та тяжкістю небажаних явищ, оцінкою життєво важливих показників, кардіологічними дослідженнями, лабораторними дослідженнями (хімічними, гематологічними, імунологічними, аналізами сечі), фізикальними обстеженнями та застосуванням супутніх лікарських засобів. Небажані явища (НЯ) кодувалися відповідно до Медичного словника</p>

	<p>регуляторної діяльності (MedDRA) словник кодування (версія 20.0). Попередні та супутні препарати кодувалися відповідно до DRUG Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (Словник В2 Enhanced 2017).</p> <p>Аналіз безпеки проводився на популяції безпеки. Популяція безпеки складалася з усіх учасників, які отримували внутрішньовенну інфузію AVXS-101.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Кількість учасників, які відчули неприйнятну токсичність, пов'язану з лікуванням</p> <p>Кількість учасників, які пережили постійну вентиляцію легенів або смерть</p> <p>Середні зміни від вихідного рівня за результатами тесту нервово-м'язових розладів у немовлят Дитячої лікарні Філадельфії (CHOP- INTEND)</p> <p>Кількість учасників, які досягли функціонально незалежного сидіння</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Вік шість або дев'ять місяців і молодше (залежно від когорти) на день інфузії вектора з СМА 1-го типу, визначений за такими ознаками: шість або дев'ять місяців і молодше (залежно від когорти)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Кількість учасників, які пережили постійну вентиляцію легенів або смерть</p> <p>Середні зміни від вихідного рівня за результатами тесту нервово-м'язових розладів у немовлят Дитячої лікарні Філадельфії (CHOP- INTEND)</p> <p>Кількість учасників, які досягли функціонально незалежного сидіння</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Огляд побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням (набір для аналізу безпеки)</p> <p>Часові рамки: Небажані явища реєстрували від прийому одноразової дози досліджуваного лікування до 24 місяців після прийому дози.</p> <p>Резюме серйозних побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням (набір для аналізу безпеки)</p> <p>Часові рамки: Небажані явища реєстрували від прийому одноразової дози досліджуваного лікування до 24 місяців після прийому дози.</p> <p>Інші (несерйозні) побічні реакції, пов'язані з лікуванням, за бажаним терміном n (%) (порогове значення 0%) (Набір для аналізу безпеки)</p> <p>Часові рамки: Небажані явища реєстрували від прийому одноразової дози досліджуваного лікування до 24 місяців після прийому дози.</p>

22. Висновок (заклучення)	<p>AVXS-101 продемонстрував прийнятний профіль безпеки.</p> <p>Лікування препаратом AVXS-101 продемонструвало значну ефективність під час цього дослідження. Основні аналізи ефективності були проведені, коли всі пацієнти досягли віку щонайменше 13,6 місяців. Первинною кінцевою точкою ефективності було виживання, визначене як час від дати народження до (а) смерті або (б) постійної вентиляції легень. Усі 12 пацієнтів (100%) у когорті 2 вижили без постійної вентиляції легень, що значно перевищує показник виживання 25%, який спостерігався в обсерваційному дослідженні Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCR), і про який повідомляють Finkel et al. 2014 року для часової точки 13,6 місяців життя.</p> <p>Учасники Когорти 2 досягли статистично значущих та клінічно значущих покращень у критичних моторних проміжних етапах раннього розвитку самостійного сидіння протягом ≥ 30 секунд.</p> <p>Наприкінці 24-місячного періоду спостереження після інфузії 9 учасників Когорти 2 (75,0%) змогли сидіти протягом ≥ 30 секунд без сторонньої допомоги, що не було зафіксовано в учасників зі СМА 1-го типу, згідно з даними бази даних PNCR (Finkel et al., 2014).</p>
---------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис) *Курен Т.В.*

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Золгенсма, суспензія для внутрішньовенної інфузії, 2×10^{13} вг/мл (вектор геномів/мл)
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Виробництво, первинне пакування, частковий контроль якості, вторинне пакування, випуск серії:</i> Новартіс Джен Терапіс, Інк. 2512 С. ТріЦентр Блvd., Дарем, Північна Кароліна (ПК) 27713, Сполучені Штати (США) <i>Частковий контроль якості:</i> ФПД Девелопмент, Л.П. 8551 Рісьорч Вей, Сьюїт 90, Міддлтон, Вісконсин (WI) 53562, Сполучені Штати
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза I, відкрите, порівняльне дослідження доз препарату AVXS-101 для сидячих, але неамбулаторних пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією AVXS-101-CL-102 COAV101A12102
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	21 грудня 2017 - 18 листопада 2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	11 центрів у США

9. Кількість досліджуваних	32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета (цілі) Оцінити безпеку та переносимість внутрішньовенного введення AVXS-101 за частотою та тяжкістю небажаних явищ (НЯ) з одночасним визначенням оптимальної дози AVXS-101, яка демонструє прийнятну безпеку при внутрішньовенному введенні.</p> <p>Учасники віком ≥ 6 місяців та < 24 місяців на момент дозування: Визначити частку учасників, які досягли здатності стояти без підтримки принаймні 3 секунди (Шкала Бейлі розвитку немовлят і дітей раннього віку - субтест загальної моторики (ЗМ), пункт № 40).</p> <p>Учасники віком ≥ 24 місяців та < 60 місяців на момент дозування: Для визначення змін порівняно з початковим рівнем за шкалою Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HF MSE).</p> <p>Вторинні цілі Вторинною метою ефективності для обох вікових груп було визначення частки учасників, які досягли здатності ходити без сторонньої допомоги, що визначається як самостійне виконання щонайменше 5 кроків, демонструючи координацію та рівновагу (Шкала розвитку немовлят і дітей раннього віку Бейлі - субтест GM, пункт № 43).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>AVXS-101-CL-102 - відкрите, відкрите, з висхідною дозою, історично контрольоване дослідження 1 фази для оцінки ефективності, безпеки та переносимості одноразової дози препарату AVXS-101, що вводиться інтратекально (IT) дітям віком від 6 до < 60 місяців з генетичним діагнозом, що відповідає спінальній м'язовій атрофії (СМА), бі-алельній делеції SMN1 та 3 копіям SMN2 без генетичного модифікатора, які можуть сидіти, але не можуть стояти або ходити без сторонньої допомоги на момент включення в дослідження.</p> <p>Учасники були стратифіковані на 2 групи, залежно від віку на момент дозування: від 6 до < 24 місяців та від 24 до < 60 місяців.</p> <p>Після 60-денного базового та скринінгового інтервалу учасникам вводили AVXS-101 у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції. Було оцінено три рівні дози: $6,0E13$ vg (когорта 1); $1,2E14$ vg (когорта 2); $2,4E14$ vg (когорта 3).</p>

	<p>Тривалість спостереження після введення ІТ становила 12 місяців для когорт 1 і 2 та 15 місяців для когорти 3.</p> <p>У дослідженні планувалося оцінити до 3 різних доз ІТ AVXS-101 у послідовних когортах учасників. Після завершення набору в когорті 1 і 2 і початку набору в когорті 3 Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) частково призупинило клінічні випробування досліджуваного нового лікарського засобу (НЛЗ) AVXS-101 (інтратекальна програма) через занепокоєння з приводу безпеки, викликані результатами досліджень дорсальних корінцевих гангліїв у приматів, які не є людьми. Набір у дослідження було призупинено, і на той час лише 4 учасники (з 24 запланованих) були зараховані до Когорти 3. Після того, як часткове призупинення клінічних досліджень було скасовано, компанія Novartis Gene Therapies визначила, що це дослідження досягло своїх загальних стратегічних цілей в рамках ширшої програми інтратекального клінічного розвитку, і було прийнято рішення не набирати подальших учасників у Когорту 3.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники віком ≥ 6 місяців та до 60 місяців (1800 днів) на момент дозування після підтвердження діагнозу під час скринінгового періоду за генотипом, які демонструють здатність сидіти без сторонньої допомоги протягом 10 або більше секунд, але не можуть самостійно стояти або ходити. • Підтвердження діагнозу за генотипом включає лабораторну документацію гомозиготної відсутності 7-го екзону <i>SMN1</i>; з рівно 3 копіями <i>SMN2</i>. • Негативний результат тестування на мутацію модифікатора гена <i>SMN2</i> (с.859G>C). • Поява клінічних ознак і симптомів, характерних для СМА, у віці до 12 місяців. • Здатність самостійно сидіти, а не стояти чи ходити. Самостійне сидіння визначається за критеріями Багатоцентрового референтного дослідження росту Всесвітньої організації охорони здоров'я (BOO3-MGRS), а саме: здатність сидіти без підтримки з піднятою головою протягом щонайменше 10 секунд. Дитина не повинна

	<p>використовувати руки або кисті для балансування тіла або підтримки положення (Wijnhoven 2004).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будьте в курсі дитячих вакцин, які включають профілактику палівізумабом (також відомим як Synagis®) для запобігання респіраторно-синцитіальній вірусній інфекції, також рекомендовані відповідно до рекомендацій Американської академії педіатрії (AAP 2009).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Одноразова IT-ін'єкція AVXS-101. Було оцінено три рівні доз:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта 1: 6.0E13 vg • Когорта 2: 1.2E14 vg • Когорта 3: 2.4E14 vg
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалось
15. Супутня терапія	Не застосовувалось
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинними кінцевими точками ефективності були</p> <ul style="list-style-type: none"> • Учасники віком від ≥ 6 до < 24 місяців на момент дозування: частка пролікованих учасників, які досягли моторного проміжного результату самостійно (субтест Bauley-III GM, пункт 40) під час будь-якого візиту після лікування до 12-місячного візиту дослідження. • Учасники віком від ≥ 24 до < 60 місяців на момент дозування: зміна порівняно з вихідним рівнем ММЛШ у пролікованих учасників п і д час 12-місячного візиту дослідження. <p>Вторинною кінцевою точкою ефективності для обох вікових груп була частка учасників, які досягли моторного етапу самостійної ходьби (Шкала розвитку немовлят і дітей раннього віку Бейлі - субтест GM, пункт № 43) під час будь-якого візиту після лікування до 12-місячного візиту дослідження.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека та переносимість IT-терапії препаратом AVXS-101 оцінювалася за частотою та ступенем тяжкості АЕ протягом останнього візиту в дослідження (12 місяців для когорт 1 і 2 та 15 місяців для когорт 3). Частка учасників з будь-якою АЕ, будь-якою серйозною АЕ, будь-якою АЕ, пов'язаною з досліджуваним продуктом, та будь-якою АЕ III ступеня або вище була підсумована в цілому, а також за системами організму та бажаним терміном. Показники захворюваності також були представлені за когортами.</p>

	<p>Первинні оцінки безпеки були проведені на наборі для аналізу безпеки (визначеному як всі учасники, які отримали ін'єкцію AVXS-101 IT). Учасників аналізували відповідно до фактично отриманої дози).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Безпека та переносимість IT-терапії препаратом AVXS-101 оцінювалася за частотою та ступенем тяжкості АЕ протягом останнього візиту в дослідження (12 місяців для когорт 1 і 2 та 15 місяців для когорт 3). Частка учасників з будь-якою АЕ, будь-якою серйозною АЕ, будь-якою АЕ, пов'язаною з досліджуванним продуктом, та будь-якою АЕ III ступеня або вище була підсумована в цілому, а також за системами організму та бажаним терміном. Показники захворюваності також були представлені за когортами.</p> <p>Первинні оцінки безпеки були проведені на наборі для аналізу безпеки (визначеному як всі учасники, які отримали ін'єкцію AVXS-101 IT). Учасників аналізували відповідно до фактично отриманої дози).</p> <p>Первинними кінцевими точками ефективності були</p> <ul style="list-style-type: none"> • Учасники віком від ≥ 6 до < 24 місяців на момент дозування: частка пролікованих учасників, які досягли моторного проміжного результату самостійно (субтест Bauley-III GM, пункт 40) під час будь-якого візиту після лікування до 12-місячного візиту дослідження. • Учасники віком від ≥ 24 до < 60 місяців на момент дозування: зміна порівняно з вихідним рівнем ММЛШ у пролікованих учасників п і д час 12-місячного візиту дослідження. <p>Вторинною кінцевою точкою ефективності для обох вікових груп була частка учасників, які досягли моторного етапу самостійної ходьби (Шкала розвитку немовлят і дітей раннього віку Бейлі - субтест GM, пункт № 43) під час будь-якого візиту після лікування до 12-місячного візиту дослідження.</p> <p>Історична контрольна когорта, що відповідає популяції, була взята з набору даних з природничої історії Педіатричних нервово-м'язових клінічних досліджень (PNCR). Для аналізу були обрані наступні популяції:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для порівняння з учасниками віком від ≥ 6 до < 24 місяців: учасники з СМА типів 2 або 3, 3 копіями

	<p>SMN2, початком симптомів у віці до 12 місяців та принаймні одним візитом у віці до 36 місяців були визначені як контрольна когорта, що відповідає популяції (N=51).</p> <p>• Для порівняння з учасниками віком від ≥ 24 до < 60 місяців: учасники зі СМА типів 2 або 3, 3 копіями SMN2, початком симптомів до 12 місяців, діагнозом до 24 місяців, нездатні стояти або ходити без сторонньої допомоги під час реєстрації (базовий візит), отримали оцінку HFMSE у віці від 24 до 60 місяців ("базова оцінка"), а також подальшу оцінку (за шкалою функціональної моторики Хаммерсмита (Hammersmith Functional Motor Scale, HFMSE), виконану в проміжку між 12 і 14 місяцями після базової оцінки (N=15). Ця група називається *Первинна популяція PNCR*. А Друга підгрупа учасників була визначена для покращення відповідності між групою учасників та контрольною групою з природним анамнезом, і називається *Чутлива PNCR* популяція (N=17). Для обох вікових груп порівняння первинних і вторинних категоріальних кінцевих точок у пропорціях між Когортою 2 і даними PNCR було узагальнено за різницею у частоті відповідей з 95% довірчими інтервалами (ДІ). Для перевірки нульової гіпотези були проведені двосторонні тести з рівнем значущості 5%.</p> <p>Для учасників віком від 24 до < 60 місяців проводився двосторонній тест з рівнем значущості 5% для перевірки нульової гіпотези для первинної кінцевої точки.</p> <p>Первинну та вторинну оцінку ефективності проводили на популяції, яка мала намір лікуватися (ІТТ) (визначалася як всі зареєстровані учасники, які отримали ін'єкцію препарату AVXS-101 ІТ). Учасників аналізували відповідно до призначеної дози).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Учасники віком від ≥ 6 до < 24 місяців на момент дозування: частка пролікованих учасників, які досягли моторного проміжного результату самостійно (субтест Bayley-III GM, пункт 40) під час будь-якого візиту після лікування до 12-місячного візиту дослідження.</p> <p>Учасники віком від ≥ 24 до < 60 місяців на момент дозування: зміна порівняно з вихідним рівнем</p>

	ММЛШ у пролікованих учасників п і д час 12-місячного візиту дослідження.
20. Результати ефективності	<p>о Первинна кінцева точка ефективності була досягнута: зміна показника HFMSE на 12-му місяці порівняно з первинною популяцією PNCR статистично достовірно відрізнялася від вихідного рівня: середня різниця LS становила 5,5 (95% ДІ 1,9, 9,0) і р-значення 0,0027 на користь учасників, які отримували лікування препаратом AVXS-101.</p> <p>о Вторинна кінцева точка ефективності не була досягнута: жоден з учасників цієї вікової групи не зміг самостійно ходити.</p>
21. Результати безпеки	<p>Серйозні побічні реакції та летальні випадки (безпечна популяція) Часові рамки: Небажані явища реєструвалися з моменту прийому одноразової дози досліджуваного лікування до кінця візиту в дослідження (12 місяців для Когорти 1 і 2 і 15 місяців для Когорти 3). Серйозні побічні реакції за класами системних органів та бажаним терміном (безпечна популяція) Часові рамки: Небажані явища реєструвалися з моменту прийому одноразової дози досліджуваного лікування до кінця візиту в дослідження (12 місяців для Когорти 1 і 2 і 15 місяців для Когорти 3). Інші небажані явища (несерйозні небажані явища) за класами системних органів та бажаним терміном (популяція безпеки) - поріг 0%. Часові рамки: Небажані явища реєструвалися з моменту прийому одноразової дози досліджуваного лікування до кінця візиту в дослідження (12 місяців для Когорти 1 і 2 і 15 місяців для Когорти 3).</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники віком від 6 до <24 місяців на момент дозування: ця вікова група не досягла первинної або вторинної кінцевих точок ефективності: частка учасників Когорти 2, які досягли здатності самостійно стояти (первинна кінцева точка), становила 7,7% порівняно з 13,7% у популяції PNCR. Частка учасників, які досягли здатності самостійно ходити (вторинна кінцева точка), становила 7,7% порівняно з 9,8% у популяції PNCR. Ці результати статистично значуще не відрізнялися. • Учасники віком від 24 до <60 місяців на момент дозування: о Первинна кінцева точка ефективності була досягнута: зміна показника HFMSE на 12-му місяці порівняно з первинною популяцією PNCR

статистично достовірно відрізнялася від вихідного рівня: середня різниця LS становила 5,5 (95% ДІ 1,9, 9,0) і р-значення 0,0027 на користь учасників, які отримували лікування препаратом AVXS-101. о Вторинна кінцева точка ефективності не була досягнута: жоден з учасників цієї вікової групи не зміг самостійно ходити. IT AVXS-101 була безпечною і добре переносилася. Підвищення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза/аспартатамінотрансфераза >3 x верхню межу норми) було відзначено лише в одного учасника, без підвищення рівня білірубіну. В одного учасника б у в підтверджений низький рівень тромбоцитів <75E9, який спонтанно зник без втручання. У жодного учасника не було АЕ, що вказують на серцеву токсичність (запалення міокарда або тромб), і у жодного учасника не було АЕ тромботичної мікроангіопатії або сенсорних порушень, що вказують на гангліоніт.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис) *Куренко І. Б.*

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Золгенсма, суспензія для внутрішньовенної інфузії, 2×10^{13} вг/мл (вектор геномів/мл)
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Виробництво, первинне пакування, частковий контроль якості, вторинне пакування, випуск серії:</i> Новартіс Джен Терапіс, Інк. 2512 С. ТріЦентр Блvd., Дарем, Північна Кароліна (ПК) 27713, Сполучені Штати (США) <i>Частковий контроль якості:</i> ФПД Девелопмент, Л.П. 8551 Рісьорч Вей, Сьюїт 90, Міддлтон, Вісконсин (WI) 53562, Сполучені Штати
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, відкрите, одномоментне, однорівневе, однодозове клінічне дослідження генної замісної терапії для пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією 1 типу з однією або двома копіями SMN2, які отримують препарат AVXS-101 шляхом внутрішньовенної інфузії AVXS-101-CL-302 COAV101A12301
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	16 серпня 2018 - 11 вересня 2020

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження проводилося в 10 центрах у 4 європейських країнах: Бельгії (2), Франції (1), Італії (5) та Великобританії (2).
9. Кількість досліджуваних	33
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета (цілі) Основна мета полягала у визначенні ефективності шляхом демонстрації досягнення вікового етапу розвитку сидіння без підтримки принаймні 10 секунд у віці до 18 місяців, як це визначено віковим етапом розвитку Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).</p> <p>Вторинна мета (цілі) Вторинною метою було визначення ефективності на основі виживання у віці 14 місяців. Виживання визначалося уникненням комбінованої кінцевої точки (а) смерті або (б) постійної вентиляції легень, яка визначалася трахеостомією або необхідністю ≥ 16 годин респіраторної допомоги на добу (за допомогою неінвазивної вентиляційної підтримки) протягом ≥ 14 днів поспіль за відсутності гострого оборотного захворювання, за винятком періопераційної вентиляції. Постійна ШВЛ, визначена таким чином, вважалася сурогатом смерті.</p> <p>Мета(и) безпеки Метою безпеки було оцінити безпеку препарату AVXS-101 у пацієнтів з СМА 1 типу.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, одномоментне, однорівневе, однодозове дослідження AVXS-101 (генна замісна терапія), в якому взяли участь 33 пацієнти зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) типу 1, генетично визначеною біалельною патогенною мутацією гена моторного нейрона виживання (SMN1) з 1 або 2 копіями гена моторного нейрона виживання 2 (SMN2).</p> <p>Дослідження включало скринінговий період, період генної терапії та період подальшого спостереження. Під час скринінгового періоду (з 30-го по 2-й день) пацієнти, чий батьки/законні опікуни надали інформовану згоду, пройшли скринінгові процедури для визначення відповідності критеріям включення в дослідження. Пацієнти, які відповідали критеріям відбору, розпочинали стаціонарний період генної замісної терапії (з 1-го по 3-й день).</p> <p>У день 1 пацієнти були госпіталізовані в лікарню для проведення базових процедур перед</p>

	<p>лікуванням. У 1-й день пацієнти отримували одноразову внутрішньовенну інфузію AVXS-101 і проходили стаціонарний моніторинг безпеки протягом наступних 48 годин. З метою пригнічення клітинної імунної відповіді хазяїна на терапію ААВ, всі пацієнти отримували профілактичний преднізолон (або еквівалентну дозу іншого глюкокортикоїду) від 2 днів до і щонайменше до 1 місяця після інфузії з подальшим зменшенням дози. Відхилення від цих рекомендацій приймалося на розсуд дослідника, виходячи з потенційних питань безпеки для кожного пацієнта. Пацієнти могли бути виписані через 48 годин після інфузії на розсуд дослідника. Під час амбулаторного періоду спостереження (з 4-го дня до кінця дослідження у віці 18 місяців) пацієнти поверталися через регулярні заплановані проміжки часу для оцінки ефективності та безпеки до кінця дослідження, коли пацієнт досягнув 18-місячного віку. Після завершення дослідження пацієнтам було запропоновано взяти участь у довгостроковому спостереженні, яке проводилося за окремим протоколом AVXS-101-LT-002.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Попередня, запланована або очікувана операція/процедура з виправлення сколіозу у віці до 18 місяців • Використання інвазивної вентиляційної підтримки (трахеотомія з позитивним тиском) або пульсоксиметрії < 95% сатурації при скринінгу • Використання або потреба у неінвазивній вентиляційній підтримці протягом 12 або більше годин щоденно протягом двох тижнів, що передували дозуванню • Пацієнти з ознаками аспірації за результатами тесту на ковтання або з вагою нижче 3-го перцентиля відповідно до стандартів росту дітей Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), які не бажають використовувати альтернативний метод перорального годування. • Участь у нещодавньому клінічному дослідженні лікування СМА (за винятком обсерваційних когортних досліджень або неінтервенційних досліджень) або прийом досліджуваної або комерційної сполуки, продукту або терапії, що

	призначається з метою лікування СМА (наприклад, нусинерсен, вальпроева кислота) у будь-який час до відбору в це дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одноразова внутрішньовенна інфузія AVXS-101 протягом 60 хвилин у дозі $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг (векторний геном на кілограм).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалось
15. Супутня терапія	Не застосовувалось
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна ефективність: Сидіння без підтримки у віці до 18 місяців</p> <p>Кількість та відсоток пацієнтів, які за допомогою відеозаписів продемонстрували досягнення проміжного етапу сидіння без підтримки під час будь-якого візиту до 18-місячного віку включно, були підсумовані для популяції з наміром лікувати (ІТТ) (та для визначених підгруп). Для перевірки нульової гіпотези $p=0,1\%$ при рівні значущості 0,025 було використано односторонній точний біноміальний тест. Крім того, відповідні 97,5% довірчі інтервали були оцінені за допомогою точного методу для біноміальних пропорцій. Було проведено додатковий набір аналізів чутливості для включення пацієнтів, які продемонстрували проміжний рубіж сидіння без підтримки, що стався після, але поза межами визначених планом статистичного аналізу (SAP) вікон візитів у 18-місячному віці через збої в роботі через пандемію COVID-19.</p> <p>Вторинна ефективність: Уникнення смерті або сурогату смерті (постійна вентиляція легень)</p> <p>Відсоток пацієнтів, які дожили без подій до 14-місячного віку, оцінювали в популяції ІТТ.</p> <p>Пацієнти, які припинили дослідження до досягнення 14-місячного віку з будь-якої причини, вважалися невдачами лікування (подіями).</p> <p>Для порівняння, в анамнестичному дослідженні пацієнтів із СМА 1-го типу (Finkel et al., 2014) 16 пацієнтів досягли комбінованої кінцевої точки смерті або потреби в неінвазивній вентиляційній підтримці щонайменше 16 годин на добу протягом щонайменше 14 безперервних днів до 14-місячного віку, один пацієнт припинив дослідження у віці 4 місяців, а 6 пацієнтів без подій вижили у віці 14 місяців.</p>

	<p>Спостережувану частку тих, хто вижив у цьому дослідженні, порівнювали з даними анамнезу відповідної когорти за допомогою двостороннього точного критерію Фішера разом з відповідними 95% довірчими інтервалами.</p> <p>Наведено кількість пацієнтів, які вижили в кожній підгрупі.</p> <p>Час до смерті або постійної вентиляції легень до 14-місячного віку був додатковим аналізом чутливості. Вживаність у віці 14 місяців оцінювали за методом Каплана-Мейера, а криві виживаності для пацієнтів, які отримували лікування препаратом AVXS-101, та когорти Педіатричної мережі клінічних досліджень нервово-м'язових захворювань (PNCR) порівнювали за допомогою лог-рангового тесту при рівні значущості 0,05.</p> <p>Крім того, було підсумовано частку пацієнтів, які пережили кожен з наведених нижче подій у віці до 14 місяців:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Смерть • Постійна вентиляція
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за частотою та тяжкістю небажаних явищ, оцінкою життєвих показників, кардіологічними дослідженнями, лабораторними дослідженнями (хімічними, гематологічними, імунологічними, аналізами сечі), фізикальними обстеженнями та застосуванням супутніх лікарських засобів. Небажані явища кодувалися відповідно до кодування Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 20.1 оновлена до версії 23.0). Попередні та супутні лікарські засоби кодувалися відповідно до BOO3 DRUG (вересень 2017 р., оновлено до Global V3 березень 2020 р.).</p> <p>Аналіз безпеки проводився на популяції безпеки. Популяція безпеки складалася з усіх пацієнтів, які отримували внутрішньовенну інфузію препарату AVXS-101.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинна ефективність: Сидіння без підтримки у віці до 18 місяців</p> <p>Кількість та відсоток пацієнтів, які за допомогою відеозаписів продемонстрували досягнення проміжного етапу сидіння без підтримки під час будь-якого візиту до 18-місячного віку включно, були підсумовані для популяції з наміром лікувати (ITT) (та для визначених підгруп). Для перевірки</p>

	<p>нульової гіпотези $p=0,1\%$ при рівні значущості $0,025$ було використано односторонній точний біноміальний тест. Крім того, відповідні $97,5\%$ довірчі інтервали були оцінені за допомогою точного методу для біноміальних пропорцій. Було проведено додатковий набір аналізів чутливості для включення пацієнтів, які продемонстрували проміжний рубіж сидіння без підтримки, що стався після, але поза межами визначених планом статистичного аналізу (SAP) вікон візитів у 18-місячному віці через збої в роботі через пандемію COVID-19.</p> <p>Вторинна ефективність: Уникнення смерті або сурогату смерті (постійна вентиляція легень) Відсоток пацієнтів, які дожили без подій до 14-місячного віку, оцінювали в популяції ITT. Пацієнти, які припинили дослідження до досягнення 14-місячного віку з будь-якої причини, вважалися невдачами лікування (подіями). Для порівняння, в анамнестичному дослідженні пацієнтів із СМА 1-го типу (Finkel et al., 2014) 16 пацієнтів досягли комбінованої кінцевої точки смерті або потреби в неінвазивній вентиляційній підтримці щонайменше 16 годин на добу протягом щонайменше 14 безперервних днів до 14-місячного віку, один пацієнт припинив дослідження у віці 4 місяців, а 6 пацієнтів без подій вижили у віці 14 місяців.</p> <p>Спостережувану частку тих, хто вижив у цьому дослідженні, порівнювали з даними анамнезу відповідної когорти за допомогою двостороннього точного критерію Фішера разом з відповідними 95% довірчими інтервалами.</p> <p>Наведено кількість пацієнтів, які вижили в кожній підгрупі.</p> <p>Час до смерті або постійної вентиляції легень до 14-місячного віку був додатковим аналізом чутливості. Вживаність у віці 14 місяців оцінювали за методом Каплана-Мейера, а криві виживаності для пацієнтів, які отримували лікування препаратом AVXS-101, та когорти Педіатричної мережі клінічних досліджень нервово-м'язових захворювань (PNCr) порівнювали за допомогою лог-рангового тесту при рівні значущості $0,05$.</p>
--	---

	<p>Крім того, було підсумовано частку пацієнтів, які пережили кожен з наведених нижче подій у віці до 14 місяців:</p> <ul style="list-style-type: none">• Смерть• Постійна вентиляція <p>Аналіз безпеки</p> <p>Безпеку оцінювали за частотою та тяжкістю небажаних явищ, оцінкою життєвих показників, кардіологічними дослідженнями, лабораторними дослідженнями (хімічними, гематологічними, імунологічними, аналізами сечі), фізикальними обстеженнями та застосуванням супутніх лікарських засобів. Небажані явища кодувалися відповідно до кодування Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 20.1 оновлена до версії 23.0). Попередні та супутні лікарські засоби кодувалися відповідно до BOO3 DRUG (вересень 2017 р., оновлено до Global V3 березень 2020 р.).</p> <p>Аналіз безпеки проводився на популяції безпеки. Популяція безпеки складалася з усіх пацієнтів, які отримували внутрішньовенну інфузію препарату AVXS-101.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти були прийнятні, якщо на момент інфузії AVXS-101 їм було < 6 місяців (< 180 днів).
20. Результати ефективності	Кількість пацієнтів, які досягли самотійного сидіння протягом щонайменше 10 секунд у будь-який час до візиту у віці 18 місяців (популяція ІТТ) Часові рамки: 3 1-го дня до 18-місячного віку (максимум приблизно до 17 місяців)
21. Результати безпеки	Смертність від усіх причин (безпечна популяція) Часові рамки: 3 1-го дня до 30 днів після візиту у віці 18 місяців (максимум до 17 місяців) Серйозні побічні реакції та летальні випадки (безпечна популяція) Часові рамки: 3 1-го дня до 30 днів після візиту у віці 18 місяців (максимум до 17 місяців) Серйозні небажані явища за класами системних органів та бажаним терміном (безпечна популяція) Часові рамки: 3 1-го дня до 30 днів після візиту у віці 18 місяців (максимум до 17 місяців) Несерйозні побічні реакції за класами системних органів (безпечна популяція) Часові рамки: 1-й день візиту до 18-місячного віку

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>На основі спостережень, проведених у цьому дослідженні, можна зробити наступні висновки щодо ефективності та безпеки AVXS-101:</p> <ul style="list-style-type: none">• Лікування препаратом AVXS-101 продемонструвало статистично значущі переваги в первинній кінцевій точці розвитку - сидінні без підтримки протягом ≥ 10 секунд під час будь-якого візиту до візиту у віці 18 місяців включно.• Лікування препаратом AVXS-101 продемонструвало суттєве покращення вторинної кінцевої точки виживання без подій у віці 14 місяців без постійної вентиляції легень порівняно з обсерваційним дослідженням Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCR), Finkelstein, 2014.• AVXS-101 загалом добре переносився в цій популяції пацієнтів, і в цьому дослідженні не було виявлено жодних нових сигналів безпеки. Виявлені та потенційні ризики для цього досліджуваного препарату є керованими у пацієнтів зі СМА, враховуючи значну ефективність, пов'язану з лікуванням препаратом AVXS-101.
----------------------------------	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис) *[Handwritten Signature]*

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Золгенсма, суспензія для внутрішньовенної інфузії, 2×10^{13} вг/мл (вектор геномів/мл)
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Виробництво, первинне пакування, частковий контроль якості, вторинне пакування, випуск серії:</i> Новартіс Джен Терапіс, Інк. 2512 С. ТріЦентр Блvd., Дарем, Північна Кароліна (ПК) 27713, Сполучені Штати (США) <i>Частковий контроль якості:</i> ФПД Девелопмент, Л.П. 8551 Рісьорч Вей, Сьюїт 90, Міддлтон, Вісконсин (WI) 53562, Сполучені Штати
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, відкрите, одномоментне, одноручне, однодозове клінічне дослідження генної замісної терапії для пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією 1 типу з однією або двома копіями SMN2, які отримують AVXS-101 шляхом внутрішньовенної інфузії AVXS-101-CL-303 COAV101A12302
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Жовтень 2017 - Листопад 2019

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	22
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Першочерговими цілями були:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Визначити ефективність AVXS-101, продемонструвавши досягнення проміжного етапу розвитку функціонального самотійного сидіння протягом щонайменше 30 секунд під час дослідницького візиту у віці 18 місяців. 2. Визначити ефективність AVXS-101 на основі виживання у віці 14 місяців. Виживання визначається уникненням комбінованої кінцевої точки (а) смерті або (б) постійної вентиляції легень, яка визначається трахеостомією або необхідністю ≥ 16 годин респіраторної допомоги на добу (за допомогою неінвазивної вентиляційної підтримки) протягом ≥ 14 днів поспіль за відсутності гострого оборотного захворювання, за винятком періопераційної вентиляції. Постійна вентиляція, визначена таким чином, вважається сурогатом смерті. <p>Вторинні цілі полягали в тому, щоб:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Визначити вплив AVXS-101 на здатність процвітати, що визначається як досягнення всіх наступних показників у віці 18 місяців <ol style="list-style-type: none"> a. Не отримували харчування за допомогою механічної підтримки або іншим непероральним способом (наприклад, через зонд) b. Здатність переносити рідкі рідини, що підтверджується формальним тестом на ковтання c. Підтримувана вага ($>$ третій перцентиль для віку та статі) 2. Визначити вплив AVXS-101 на здатність залишатися незалежним від вентиляційної підтримки, що визначається як відсутність необхідності щоденної підтримки/використання апарату ШВЛ у віці 18 місяців, за винятком гострих оборотних захворювань та періопераційної вентиляції, як визначено вище, шляхом оцінки фактичних даних використання, отриманих з апарату, для пацієнтів, яким було встановлено дворівневий апарат Trilogy 100 з позитивним тиском в дихальних шляхах (BiPAP). <p>Цілі безпеки полягали в наступному:</p>

	<p>Оцінити безпеку препарату AVXS-101 у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) типу 1 клінічних досліджень</p> <p>2. Визначити безпеку AVXS-101 на основі розвитку неприйнятної токсичності, що визначається як виникнення будь-якої непередбачуваної, пов'язаної з лікуванням токсичності 3-го або вищого ступеня за Загальними термінологічними критеріями для побічних явищ (СТСАЕ).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите, одномоментне, однорівневе, однодозове дослідження AVXS-101 (генна замісна терапія), в якому взяли участь до 20 пацієнтів (заплановано) зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) типу 1, які мали симптоми або досимптомний стан з відсутністю гена функціонального виживання моторного нейрона (<i>SMN1</i>) у вигляді 1 або 2 копій <i>SMN2</i>, і вік яких на момент початку генної терапії (1-й день) становив < 6 місяців (< 180 днів).</p> <p>Дослідження включало 3 періоди: скринінг, генна замісна терапія та подальше спостереження. Під час скринінгового періоду (з - 30-го по - 2-й день) пацієнти, чий батьки/законні опікуни надали інформовану згоду, проходили скринінгові процедури для визначення відповідності критеріям включення в дослідження. Пацієнти, які відповідали критеріям відбору, розпочинали стаціонарний період генної терапії (з 1-го по 3-й день). У День 1 пацієнти були госпіталізовані для проведення базових процедур, що передують лікуванню. У 1-й день пацієнти отримували одноразову внутрішньовенну інфузію препарату AVXS-101 у дозі, еквівалентній дозі, яку отримували пацієнти другої когорти дослідження Фази 1, протягом приблизно 30-60 хвилин, і протягом наступних 48 годин перебували під стаціонарним моніторингом безпеки. Пацієнтів виписували через 48 годин після проведення генної замісної терапії на підставі рішення дослідника. Під час амбулаторного періоду спостереження (з 4-го дня до закінчення дослідження у віці 18 місяців) пацієнти поверталися через регулярні заплановані проміжки часу для оцінки ефективності та безпеки до досягнення пацієнтом 18-місячного віку.</p> <p>Усі візити після лікування були віднесені до дати призначення генної терапії, за винятком візитів у</p>

	<p>віці 14 та 18 місяців, які були віднесені до дати народження пацієнта. Під час візитів у віці 14 та 18 місяців пацієнт повертався протягом 0-14 днів після того, як йому виповнилося 14 та 18 місяців, відповідно. Візит у віці 18 місяців також слугував візитом завершення дослідження. Після візиту в кінці дослідження відповідним пацієнтам було запропоновано взяти участь у довгостроковому спостереженні.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Учасники зі СМА типу 1, що визначається за такими ознаками: а. Діагноз СМА на основі аналізу мутацій генів з біалельними мутаціями SMN1 (делеція або точкові мутації) та 1 або 2 копіями SMN2 (включаючи відому мутацію модифікатора гена SMN2 (с.859G>C))2. • Перші 3 учасники повинні відповідати критеріям для участі в програмі "Намір лікуватися". • Учасники повинні бути віком < 6 місяців (< 180 днів) на момент інфузії онасемногену абепарвовек-хіюі • Учасники повинні пройти тест на оцінку ковтання до призначення генної замісної терапії • Актуальна інформація про дитячі щеплення. Сезонні щеплення, які включають профілактику палівізумабом (також відомим як Синагіс) для запобігання інфекції респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ), також рекомендовані відповідно до рекомендацій Американської академії педіатрії. • Батьки/законні опікуни бажають і можуть завершити процес надання інформованої згоди та дотримуватися процедур дослідження і графіка відвідувань
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Одноразова внутрішньовенна інфузія AVXS-101 у дозі 1,1E14 вг/кг.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовувалось</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовувалось</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>У цьому дослідженні порівнювали активність препарату AVXS 101, що вводився внутрішньовенно, з результатами природних спостережень, отриманих у Педіатричній нервово-м'язовій клінічній дослідницькій мережі (PNCR), з точки зору функціонального незалежного сидіння</p>

	<p>та рівня виживання. Також оцінювали здатність до розвитку та здатність залишатися незалежними від вентиляційної підтримки. Аналіз ко-первинної та ко-вторинної кінцевих точок ефективності проводився для популяції ІТТ та пацієнтів, які завершили лікування. Аналіз на основі популяції ІТТ розглядався як первинний аналіз. У разі відсутності даних для аналізу використовували дані спостережень.</p> <p>Якщо не вказано інше, базовий показник визначався як останній без пропусків показник, отриманий до або в день інфузії генної замісної терапії (наприклад, в день 1-го візиту або до нього).</p> <p>Функціонально незалежне сидіння та 2 вторинні кінцеві точки оцінювали за допомогою одностороннього точного біноміального тесту для перевірки нульової гіпотези $p=0,1\%$ при рівні значущості 0,025. Крім того, відповідні 97,5% довірчі інтервали були оцінені за допомогою точного методу біноміальних пропорцій. Було зроблено припущення, що справжня частота відповіді на первинну кінцеву точку насправді дорівнювала нулю (або лише 0,1%) у популяції історичного контролю.</p> <p>Виживання без подій оцінювали за допомогою 2-вибіркового 2-стороннього точного критерію Фішера для перевірки нульової гіпотези $p=$історичний при рівні значущості 0,05. Дані на рівні учасників були взяті з дослідження PNCR, в якому 25% учасників вижили через 13,6 місяців. Дві ко-первинні кінцеві точки ефективності оцінювалися послідовно; спочатку оцінювалася кінцева точка функціонально незалежного сидіння, і лише коли ця оцінка досягала статистичної значущості, оцінювалася кінцева точка виживання. Аналогічно, дві вторинні кінцеві точки оцінювалися послідовно; спочатку оцінювалася кінцева точка здатності до процвітання, і лише тоді, коли ця оцінка досягала статистичної значущості, оцінювалася кінцева точка незалежності від штучної вентиляції легень.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася на основі всіх пацієнтів, які пройшли генну терапію в 1-й день. Первинною популяцією для первинного та вторинного аналізу ефективності була популяція ІТТ. Пацієнти з 1 копією <i>SMN2</i> , досимптомні пацієнти та пацієнти з

	<p>мутацією модифікатора гена <i>SMN2</i> (с.859G>C) та іншими перестановками, відмінними від зазначених у популяції Intent-to-Treat (ITT), оцінювалися окремо в рамках додаткових підгрупових аналізів. Безпеку оцінювали за частотою та тяжкістю небажаних явищ (НЯ), оцінкою життєвоважливих показників, кардіологічними дослідженнями, лабораторними дослідженнями (хімічний, гематологічний, сечовий та імунологічний аналізи), фізикальними обстеженнями та застосуванням супутніх лікарських засобів. Небажані явища кодувалися відповідно до Медичного словника кодування регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 20.1).</p> <p>Аналіз безпеки проводився на безпечній популяції та узагальнювався за підгрупами та в цілому.</p>
18. Статистичні методи	<p>Безпека</p> <p>Безпека оцінювалася на основі всіх пацієнтів, які пройшли генну терапію в 1-й день. Первинною популяцією для первинного та вторинного аналізу ефективності була популяція ITT. Пацієнти з 1 копією <i>SMN2</i>, досимптомні пацієнти та пацієнти з мутацією модифікатора гена <i>SMN2</i> (с.859G>C) та іншими перестановками, відмінними від зазначених у популяції Intent-to-Treat (ITT), оцінювалися окремо в рамках додаткових підгрупових аналізів. Безпеку оцінювали за частотою та тяжкістю небажаних явищ (НЯ), оцінкою життєвоважливих показників, кардіологічними дослідженнями, лабораторними дослідженнями (хімічний, гематологічний, сечовий та імунологічний аналізи), фізикальними обстеженнями та застосуванням супутніх лікарських засобів. Небажані явища кодувалися відповідно до Медичного словника кодування регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 20.1).</p> <p>Аналіз безпеки проводився на безпечній популяції та узагальнювався за підгрупами та в цілому.</p> <p>Ефективність</p> <p>У цьому дослідженні порівнювали активність препарату AVXS 101, що вводився внутрішньовенно, з результатами природних спостережень, отриманих у Педіатричній нервово-м'язовій клінічній дослідницькій мережі (PNCR), з точки зору функціонального незалежного сидіння</p>

	<p>та рівня виживання. Також оцінювали здатність до розвитку та здатність залишатися незалежними від вентиляційної підтримки.</p> <p>Аналіз ко-первинної та ко-вторинної кінцевих точок ефективності проводився для популяції ІТТ та пацієнтів, які завершили лікування. Аналіз на основі популяції ІТТ розглядався як первинний аналіз. У разі відсутності даних для аналізу використовували дані спостережень.</p> <p>Якщо не вказано інше, базовий показник визначався як останній без пропусків показник, отриманий до або в день інфузії генної замісної терапії (наприклад, в день 1-го візиту або до нього).</p> <p>Функціонально незалежне сидіння та 2 вторинні кінцеві точки оцінювали за допомогою одностороннього точного біноміального тесту для перевірки нульової гіпотези $p=0,1\%$ при рівні значущості 0,025. Крім того, відповідні 97,5% довірчі інтервали були оцінені за допомогою точного методу біноміальних пропорцій. Було зроблено припущення, що справжня частота відповіді на первинну кінцеву точку насправді дорівнювала нулю (або лише 0,1%) у популяції історичного контролю.</p> <p>Виживання без подій оцінювали за допомогою 2-вибіркового 2-стороннього точного критерію Фішера для перевірки нульової гіпотези $p=$ історичний при рівні значущості 0,05. Дані на рівні учасників були взяті з дослідження PNCR, в якому 25% учасників вижили через 13,6 місяців. Дві ко-первинні кінцеві точки ефективності оцінювалися послідовно; спочатку оцінювалася кінцева точка функціонально незалежного сидіння, і лише коли ця оцінка досягала статистичної значущості, оцінювалася кінцева точка виживання. Аналогічно, дві вторинні кінцеві точки оцінювалися послідовно; спочатку оцінювалася кінцева точка здатності до процвітання, і лише тоді, коли ця оцінка досягала статистичної значущості, оцінювалася кінцева точка незалежності від штучної вентиляції легень.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: всі Вік: до 180 днів
20. Результати ефективності	Досягнення самостійного сидіння не менше 30 секунд

	(Терміни : до 18 місяців) Вживання (Термін : 14 місяців) Незалежність від штучної вентиляції легенів (Терміни : до 18 місяців)
21. Результати безпеки	Смертність від усіх причин - 1 Серйозні побічні явища за класами органів системи - 10 (Часові рамки до 18 місяців) Інші побічні явища за класами системних органів - 22 (Часові рамки До 18 місяців)
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • AVXS-101 продемонстрував статистично значущі переваги щодо вторинної кінцевої точки самостійного сидіння під час 18-місячного візиту). • Порівняно зі спостереженнями в наборах даних природних історій хвороби з Педіатричного нервово-м'язового клінічного дослідження (PNCR) [Neurol. 2014; 83(9):810-817], AVXS-101 продемонстрував статистично значущі переваги щодо вторинної кінцевої точки - виживання без постійної вентиляції легень у віці 14 місяців. • Дві другорядні цілі (здатність до розвитку у віці 18 місяців та незалежність від вентиляційної підтримки у віці 18 місяців) також були досягнуті. • AVXS-101 загалом добре переносився в цій популяції пацієнтів, нових сигналів безпеки виявлено не було. <p>Виявлені та потенційні ризики є контрольованими та керованими у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією 5q (СМА), враховуючи ефективність лікування препаратом AVXS-101.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

Кучен І.А.

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

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Золгенсма, суспензія для внутрішньовенної інфузії, 2×10^{13} вг/мл (вектор геномів/мл)
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Виробництво, первинне пакування, частковий контроль якості, вторинне пакування, випуск серії:</i> Новартіс Джен Терапіс, Інк. 2512 С. ТріЦентр Блvd., Дарем, Північна Кароліна (ПК) 27713, Сполучені Штати (США) <i>Частковий контроль якості:</i> ФПД Девелопмент, Л.П. 8551 Рісьорч Вей, Сьюіт 90, Міддлтон, Вісконсин (WI) 53562, Сполучені Штати
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Глобальне дослідження одноразової дози препарату AVXS-101, що вводиться немовлятам з генетично діагностованою та досимптомною спінальною м'язовою атрофією з множинними копіями SMN2 AVXS-101-CL-304 COAV101A12303
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	02 квітня 2018 – 15 червня 2021

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (11 центрів), Великобританія (1 центр), Бельгія(1 центр), Канада (1 центр), Австралія (1 центр) та Японія (1 центр).
9. Кількість досліджуваних	30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета (цілі)</p> <p>Когорта 1: оцінити ефективність AVXS-101 шляхом демонстрації функціонального самостійного сидіння протягом щонайменше 30 секунд, як визначено в субтесті №26 Шкала розвитку загальної моторики немовлят і дітей раннього віку (BSID GM) під час будь-якого візиту у віці до 18 місяців.</p> <p>Когорта 2: оцінити ефективність AVXS-101 на основі частки учасників, які досягли здатності стояти без підтримки принаймні 3 секунди, як визначено в субтесті BSID GM, пункт 40, під час будь-якого візиту у віці до 24 місяців.</p> <p>Вторинна мета (цілі) Когорта 1: Оцінити ефективність AVXS-101 на основі виживання, визначеного як уникнення смерті або необхідності постійної вентиляції легень за відсутності гострого захворювання або в періопераційному періоді, оціненого в 14-місячному віці.</p> <p>Когорта 1: Оцінити ефективність AVXS-101 шляхом демонстрації здатності підтримувати вагу на рівні або вище третього перцентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування під час будь-якого візиту до 18-місячного віку.</p> <p>Когорта 2: Продемонструвати ефективність AVXS-101 на основі здатності самостійно робити принаймні 5 кроків, демонструючи координацію та рівновагу, як визначено в субтесті BSID GM, пункт 43, під час будь-якого візиту у віці до 24 місяців.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, одномоментне, однорівневе, однодозове дослідження 3 фази для вивчення ефективності та безпеки препарату AVXS-101 в учасників віком ≤ 6 тижнів (≤ 42 днів) на момент проведення генної замісної терапії з досимптомним СМА з бі-алельним делецією гена виживання моторного нейрона (SMN) 1 та 2 копіями SMN2 (когорта 1) або 3 копіями SMN2 (когорта 2) на основі генетичної діагностики.</p> <p>Після максимального 4-тижневого періоду скринінгу учасників госпіталізували до лікарні для проведення базових процедур перед лікуванням.</p> <p>Учасники отримали одноразову внутрішньовенну</p>

	<p>інфузію препарату AVXS-101 в день 1 і проходили стаціонарний моніторинг безпеки протягом наступних 24 годин. Учасники були виписані через 24 години після інфузії на підставі рішення дослідника. Під час амбулаторного періоду спостереження (з 3-го дня до кінця дослідження [КД]) учасники поверталися через регулярні заплановані проміжки часу для оцінки ефективності та безпеки до КД, коли учасник досягав 18-місячного віку (когорта 1, SMN2=2) або 24-місячного віку (когорта 2, SMN2=3). AVXS-101 вводили одноразово через венозний катетер, введений у периферичну вену кінцівки (руки або ноги), у дозі $1,1 \times 10^{14}$ векторних грамів на кілограм (вг/кг). Учасники також отримували щоденні дози профілактичного перорального преднізолону, починаючи з дози 1-2 мг/кг/добу за 1 день до інфузії AVXS-101 до щонайменше 30 днів після інфузії, після чого дозу преднізолону можна було знизити. На 9-му тижні лікування преднізолон можна відмінити. Початковий протокол планував залучити 3 когорти учасників, визначених за номером копії SMN2 (2, 3 або 4 копії SMN2), однак когорту, заплановану для учасників з 4 копіями SMN2, було вилучено згідно з поправкою 1 до протоколу. Усього в дослідження було включено 30 учасників із генетично діагностованим та досимптомним СМА. З них 14 учасників увійшли до когорти 1, а 15 учасників - до когорти 2. Крім того, в дослідження був включений один учасник з 4 копіями SMN2. Цей учасник проходив ті ж самі оцінки та процедури спостереження, що й учасники Когорти 2 протягом усього дослідження, однак результати для цього учасника представлені окремо від учасників Когорти 1 та Когорти 2 і не наводяться в цьому огляді з міркувань конфіденційності.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none">• Вік ≤ 6 тижнів (≤ 42 дні) на момент введення дози• Здатність переносити рідкі рідини, продемонстрована за допомогою офіційного приліжкового тесту на ковтання• Складний потенціал моторної дії (СМДП) ≥ 2 мВ на початковому рівні; проведено централізований огляд даних СМДП• Термін вагітності від 35 до 42 тижнів

	<ul style="list-style-type: none"> • Пройшли актуальну вакцинацію в дитячому віці, яка включала профілактику палівізумабом (також відомим як Синагіс) для запобігання респіраторно-синцитіальній вірусній інфекції, відповідно до вказівок місцевих органів охорони здоров'я. Були здатні та готові дотримуватися Консенсусної заяви щодо стандартів надання медичної допомоги при СМА • Батьки/законні опікуни були готові та здатні завершити процес надання інформованої згоди та дотримуватися процедур дослідження і графіку відвідувань • Генетичний діагноз, як описано нижче, отриманий за допомогою прийняттого методу скринінгу новонароджених або пренатального скринінгу: <ul style="list-style-type: none"> o Когорта 1: Учасники з 2 копіями SMN2 (n ≥14) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Учасники з досимптомним СМА 1-го типу, що визначається за такими ознаками: <ul style="list-style-type: none"> • 2 копії SMN2 o Когорта 2: Учасники з 3 копіями SMN2 (n ≥12) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Учасники з досимптомним СМА 2-го типу, що визначається за наступними ознаками: <ul style="list-style-type: none"> • 3 копії SMN2.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одноразова внутрішньовенна інфузія AVXS-101 у дозі $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалось
15. Супутня терапія	Не застосовувалось
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Усі аналізи ефективності проводилися з використанням популяції пацієнтів, які мають намір лікуватися (ІТТ), як основної популяції. Ці аналізи мали на меті перевірити перевагу AVXS-101 над результатами природних спостережень з використанням історичних даних когорти, що відповідає популяції, отриманих з мережі Педіатричних нервово-м'язових клінічних досліджень (PNCR) (Finkel et al. 2014). Популяція ІТТ складалася з усіх зареєстрованих учасників з біалельними делеціями SMN1 та 2 або 3 копіями SMN2 без мутації модифікатора гена SMN2 (с.859G>C), які отримували AVXS-101. Учасники були проаналізовані відповідно до призначеної когорти за номером копії SMN2. Вторинні кінцеві точки для когорти 1 і когорти 2 були протестовані з використанням ієрархічного підходу для контролю помилки першого типу.</p>

Первинна ефективність - когорта 1: кількість учасників, які змогли висидіти наодинці щонайменше 30 секунд (пункт 26 субтесту BSID GM) під час будь-якого візиту до 18-місячного віку. Кількість та відсоток учасників, які досягли проміжного результату "сидить без підтримки" в будь-який момент до візиту у віці 18 місяців включно, були підсумовані. Односторонній точний біноміальний тест використовувався для перевірки нульової гіпотези $P \leq 0,1\%$ при рівні значущості 0,025, де P - частка учасників, які досягли проміжного результату "сидить без підтримки" (пункт 26 субтесту BSID GM). З обчислювальних міркувань порівняння було зроблено до 0,1% замість нуля.

Крім того, відповідні односторонні 97,5% довірчі інтервали (ДІ) були оцінені за допомогою точного методу для біноміальних пропорцій.

Первинна ефективність - когорта 2: кількість учасників, які змогли простояти самостійно щонайменше 3 секунди (пункт 40 субтесту BSID GM) під час будь-якого візиту у віці до 24 місяців. Було підсумовано кількість та відсоток учасників дослідження та контрольної когорти мережі PNCR, які продемонстрували проміжний результат "стоїть самостійно" під час будь-якого візиту. З цієї когорти 19/81 (23,5%) учасників з природної когорти досягли здатності стояти самостійно (що визначається як досягнення 2 балів за пунктом 19 Розширеної функціональної моторної шкали Хаммерсміта (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE)). Фактичні пропорції, а також різниця пропорцій між 2 джерелами даних були підсумовані та надано точний 95% ДІ. Для порівняння даних AVXS-101 та PNCR було розраховано відповідне р-значення за допомогою 2-стороннього точного критерію Фішера з $\alpha = 0,05$.

Вторинна ефективність - когорта 1: виживаність без подій у віці 14 місяців, оцінена у віці 14 місяців. Формальне тестування частки учасників, які вижили і не потребували постійної вентиляції легень, мало проводитися лише в тому випадку, якщо результат для первинної кінцевої точки (функціональне незалежне сидіння) був статистично значущим.

Було підсумовано кількість та відсоток учасників дослідження та контрольної когорти мережі PNCR, які вижили без подій до 14-місячного віку.

Фактичні пропорції, а також різниця пропорцій між 2 джерелами даних були підсумовані та надані точні 95% ДІ різниці.

Вторинна ефективність - когорта 1: кількість учасників, які досягли здатності підтримувати вагу на рівні або вище третього перцентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування під час будь-якого візиту до 18-місячного віку Тільки якщо первинна кінцева точка (функціональне незалежне сидіння) і перша вторинна кінцева точка (виживання) для учасників з 2 копіями SMN2, як описано вище, досягали статистичної значущості, друга вторинна кінцева точка – здатність підтримувати вагу на рівні або вище третього перцентиля без необхідності непероральної/механічної підтримки годування - підлягала формальному тестуванню.

Кількість та відсоток учасників, які підтримували вагу на рівні або вище третього перцентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування під час будь-якого візиту до візиту у віці 18 місяців, були підсумовані.

Односторонній точний біноміальний тест використовувався для перевірки нульової гіпотези $P \leq 0,1\%$ при рівні значущості 0,025, де P - частка учасників, які досягли здатності підтримувати вагу на рівні або вище третього перцентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування під час будь-якого візиту до 18-місячного віку. Для порівняння, кількість учасників, які зберегли здатність підтримувати вагу на рівні або вище третього перцентиля та/або не потребували вентиляційної підтримки у віці 18 місяців, у базі даних PNCR практично дорівнювала нулю. З обчислювальних міркувань порівняння було зроблено до 0,1%. Крім того, відповідний односторонній 97,5% ДІ був оцінений за допомогою точного методу.

Вторинна ефективність - когорта 2: кількість учасників, які досягли здатності самостійно ходити під час будь-якого візиту до 24-місячного віку (за визначенням субтесту BSID GM, пункт 43).

	<p>Тільки якщо первинна кінцева точка (ходіння наодинці) досягла статистичної значущості, вторинна кінцева точка формально перевірялася. Було підраховано кількість та відсоток учасників дослідження та контрольної когорти мережі PNCR, які досягли проміжного результату "ходить самостійно" під час будь-якого візиту. З когорти, зіставленої з популяцією, яка слугує компаратором у тестуванні вторинної кінцевої точки, 17/81 (21%) досягли здатності ходити самостійно з координацією (визначається як досягнення 2 балів за пунктом №20 HFMSE). Зверніть увагу, що досягнення 2 балів за пунктом 20 не обмежується випадків у віці до 24 місяців у природно-історичній когорти. Фактичні пропорції, а також різниця пропорцій між 2 джерелами даних були підсумовані і надано точний 95% ДІ. Для порівняння даних AVXS-101 та PNCR було розраховано відповідне р-значення за допомогою 2-стороннього точного критерію Фішера з $\alpha = 0,05$.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Аналіз безпеки: частота небажаних явищ (НЯ) та/або серйозних НЯ (СНЯ) Аналіз безпеки проводився на популяції безпеки для Когорти 1 і Когорти 2, яка складалася з усіх учасників, яким проводили інфузію генної терапії. ПР були представлені за класами органів системи первинного медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) та переважними термінами і узагальнені за загальною частотою; за оцінкою дослідника як "можливо пов'язані", "ймовірно пов'язані" або "точно пов'язані" з AVXS-101; за ступенем тяжкості; за ступенем серйозності та за тим, чи призвели вони до припинення участі в дослідженні або до смерті.</p>
18. Статистичні методи	<p>Усі аналізи ефективності проводилися з використанням популяції пацієнтів, які мають намір лікуватися (ІТТ), як основної популяції. Ці аналізи мали на меті перевірити перевагу AVXS-101 над результатами природних спостережень з використанням історичних даних когорти, що відповідає популяції, отриманих з мережі Педіатричних нервово-м'язових клінічних досліджень (PNCR) (Finkel et al. 2014). Популяція ІТТ складалася з усіх зареєстрованих учасників з біалельними делеціями SMN1 та 2 або 3</p>

	<p>копіями SMN2 без мутації модифікатора гена SMN2 (с.859G>C), які отримували AVXS-101.</p> <p>Учасники були проаналізовані відповідно до призначеної когорти за номером копії SMN2.</p> <p>Вторинні кінцеві точки для когорти 1 і когорти 2 були протестовані з використанням ієрархічного підходу для контролю помилки першого типу.</p> <p>Первинна ефективність - когорта 1: кількість учасників, які змогли висидіти наодинці щонайменше 30 секунд (пункт 26 субтесту BSID GM) під час будь-якого візиту до 18-місячного віку. Кількість та відсоток учасників, які досягли проміжного результату "сидить без підтримки" в будь-який момент до візиту у віці 18 місяців включно, були підсумовані. Односторонній точний біноміальний тест використовувався для перевірки нульової гіпотези $P \leq 0,1\%$ при рівні значущості 0,025, де P - частка учасників, які досягли проміжного результату "сидить без підтримки" (пункт 26 субтесту BSID GM). З обчислювальних міркувань порівняння було зроблено до 0,1% замість нуля.</p> <p>Крім того, відповідні односторонні 97,5% довірчі інтервали (ДІ) були оцінені за допомогою точного методу для біноміальних пропорцій.</p> <p>Первинна ефективність - когорта 2: кількість учасників, які змогли простояти самостійно щонайменше 3 секунди (пункт 40 субтесту BSID GM) під час будь-якого візиту у віці до 24 місяців. Було підсумовано кількість та відсоток учасників дослідження та контрольної когорти мережі PNCR, які продемонстрували проміжний результат "стоїть самостійно" під час будь-якого візиту. З цієї когорти 19/81 (23,5%) учасників з природної когорти досягли здатності стояти самостійно (що визначається як досягнення 2 балів за пунктом 19 Розширеної функціональної моторної шкали Хаммерсміта (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE)). Фактичні пропорції, а також різниця пропорцій між 2 джерелами даних були підсумовані та надано точний 95% ДІ. Для порівняння даних AVXS-101 та PNCR було розраховано відповідне р-значення за допомогою 2-стороннього точного критерію Фішера з $\alpha = 0,05$.</p> <p>Вторинна ефективність - когорта 1: виживаність без подій у віці 14 місяців, оцінена у віці 14 місяців</p>
--	---

Формальне тестування частки учасників, які вижили і не потребували постійної вентиляції легень, мало проводитися лише в тому випадку, якщо результат для первинної кінцевої точки (функціональне незалежне сидіння) був статистично значущим.

Було підсумовано кількість та відсоток учасників дослідження та контрольної когорти мережі PNCR, які вижили без подій до 14-місячного віку.

Фактичні пропорції, а також різниця пропорцій між 2 джерелами даних були підсумовані та надані точні 95% ДІ різниці.

Вторинна ефективність - когорта 1: кількість учасників, які досягли здатності підтримувати вагу на рівні або вище третього процентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування під час будь-якого візиту до 18-місячного віку Тільки якщо первинна кінцева точка (функціональне незалежне сидіння) і перша вторинна кінцева точка (виживання) для учасників з 2 копіями SMN2, як описано вище, досягали статистичної значущості, друга вторинна кінцева точка – здатність підтримувати вагу на рівні або вище третього процентиля без необхідності непероральної/механічної підтримки годування - підлягала формальному тестуванню.

Кількість та відсоток учасників, які підтримували вагу на рівні або вище третього процентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування під час будь-якого візиту до візиту у віці 18 місяців, були підсумовані.

Односторонній точний біноміальний тест використовувався для перевірки нульової гіпотези $P \leq 0,1\%$ при рівні значущості 0,025, де P - частка учасників, які досягли здатності підтримувати вагу на рівні або вище третього процентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування під час будь-якого візиту до 18-місячного віку. Для порівняння, кількість учасників, які зберегли здатність підтримувати вагу на рівні або вище третього процентиля та/або не потребували вентиляційної підтримки у віці 18 місяців, у базі даних PNCR практично дорівнювала нулю. З обчислювальних міркувань порівняння було зроблено до 0,1%. Крім того, відповідний односторонній 97,5% ДІ був оцінений за допомогою

	<p>точного методу.</p> <p>Вторинна ефективність - когорта 2: кількість учасників, які досягли здатності самостійно ходити під час будь-якого візиту до 24-місячного віку (за визначенням субтесту BSID GM, пункт 43). Тільки якщо первинна кінцева точка (ходіння наодинці) досягала статистичної значущості, вторинна кінцева точка формально перевірялася. Було підраховано кількість та відсоток учасників дослідження та контрольної когорти мережі PNCR, які досягли проміжного результату "ходить самостійно" під час будь-якого візиту. З когорти, зіставленої з популяцією, яка слугує компаратором у тестуванні вторинної кінцевої точки, 17/81 (21%) досягли здатності ходити самостійно з координацією (визначається як досягнення 2 балів за пунктом №20 HFMSE). Зверніть увагу, що досягнення 2 балів за пунктом 20 не обмежується випадків у віці до 24 місяців у природно-історичній когорті. Фактичні пропорції, а також різниця пропорцій між 2 джерелами даних були підсумовані і надано точний 95% ДІ. Для порівняння даних AVXS-101 та PNCR було розраховано відповідне р-значення за допомогою 2-стороннього точного критерію Фішера з $\alpha = 0,05$.</p> <p>Аналіз безпеки: частота небажаних явищ (НЯ) та/або серйозних НЯ (СНЯ) Аналіз безпеки проводився на популяції безпеки для Когорти 1 і Когорти 2, яка складалася з усіх учасників, яким проводили інфузію генної терапії.</p> <p>ПР були представлені за класами органів системи первинного медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) та переважними термінами і узагальнені за загальною частотою; за оцінкою дослідника як "можливо пов'язані", "ймовірно пов'язані" або "точно пов'язані" з AVXS-101; за ступенем тяжкості; за ступенем серйозності та за тим, чи призвели вони до припинення участі в дослідженні або до смерті.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: всі Вік: діти до 42 днів
20. Результати ефективності	Кількість учасників, які демонструють самостійне сидіння протягом 30 секунд у будь-який момент у віці до 18 місяців - когорта 1 (популяція ІТТ)

	<p>Кількість учасників, які досягли здатності стояти без підтримки принаймні 3 секунди у віці до 24 місяців - Когорта 2 (популяція ІТТ) Часові рамки: Від 1-го дня до 24-місячного віку дитини</p> <p>Часові рамки: Від 1-го дня до 18-місячного віку дитини</p> <p>Кількість учасників, які дожили без подій до 14-місячного віку - когорта 1 (популяція ІТТ) Часові рамки: Від 1-го дня до 14-місячного віку</p> <p>Кількість учасників, які підтримують вагу на рівні або вище третього процентиля без потреби в непероральній/механічній підтримці годування до 18-місячного віку - Когорта 1 (популяція ІТТ) Часові рамки: Від 1-го дня до 18-місячного віку</p> <p>Кількість учасників, які досягли здатності самостійно ходити у віці до 24 місяців - Когорта 2 (популяція ІТТ) Часові рамки: Від 1-го дня до 24-місячного віку дитини</p> <p>Кількість учасників, які досягли здатності стояти без підтримки принаймні 3 секунди у віці до 24 місяців - когорта 2 (популяція ІТТ) порівняно з даними обсерваційного дослідження, Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCR), Фінкель та ін., 2014 р: 3 1-го дня до 24-місячного віку</p> <p>Кількість учасників, які дожили без подій до 14-місячного віку - когорта 1 (популяція ІТТ) порівняно з даними обсерваційного дослідження, Мережа клінічних досліджень нервово-м'язових захворювань у дітей (PNCR), Фінкель та ін., 2014 р. Часові рамки: Від 1-го дня до 14-місячного віку</p> <p>Кількість учасників, які досягли здатності самостійно ходити у віці до 24 місяців - когорта 2 (популяція ІТТ) порівняно з даними обсерваційного дослідження, Мережа клінічних досліджень нервово-м'язових захворювань у дітей (PNCR), Фінкель та ін., 2014 р. Часові рамки: Від 1-го дня до 24-місячного віку дитини</p>
21. Результати безпеки	<p>Серйозні побічні реакції (СПР) та летальні випадки (безпечна популяція) Часові рамки: Когорта 1: 3 моменту підписання інформованої згоди до 30 днів після останнього візиту в дослідження (максимум приблизно 20 місяців). Когорта 2: 3 моменту підписання</p>

	<p>інформованої згоди до 30 днів після останнього візиту в дослідження (максимум приблизно 26 місяців).</p> <p>Серйозні небажані явища за класами системних органів та бажаним терміном - когорта 1 (безпечна популяція)</p> <p>Часові рамки: З моменту підписання інформованої згоди до 30 днів після останнього візиту в дослідження (максимум приблизно до 20 місяців).</p> <p>Серйозні небажані явища за класами системних органів та бажаним терміном - когорта 2 (безпечна популяція)</p> <p>Часові рамки: З моменту підписання інформованої згоди до 30 днів після останнього візиту в дослідження (максимум приблизно до 26 місяців).</p> <p>Несерйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням п (%) - 0% Поріг - когорта 1 (безпечна популяція)</p> <p>Часові рамки: З 1-го дня до візиту у віці 18 місяців.</p> <p>Несерйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням п (%) - 0% Поріг - когорта 2 (безпечна популяція)</p> <p>Часові рамки: З 1-го дня до візиту у віці 24 місяців.</p> <p>Огляд побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням (ПРЛ) - когорта 1 (безпечна популяція)</p> <p>Часові рамки: ТЕАЕ збиралися з 1-го дня до візиту у віці 18 місяців. SAE збиралися з моменту підписання інформованої згоди до 30 днів після останнього візиту (максимум приблизно до 20 місяців).</p> <p>Огляд небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням, - когорта 2 (безпечна популяція)</p> <p>Часові рамки: ТЕАЕ збиралися з 1-го дня до візиту у віці 24 місяців. SAE збиралися з моменту підписання інформованої згоди до 30 днів після останнього візиту в дослідження (максимум приблизно до 26 місяців).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>На основі спостережень, проведених у 1-й та 2-й когортах цього дослідження, можна зробити наступні висновки щодо ефективності та безпеки препарату AVXS-101:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта 1: Генна терапія AVXS-101 забезпечила терапевтичні переваги для досимптомних учасників з біалельними делеціями гена SMN1 та 2 копіями гена SMN2, порівняно з даними обсерваційного дослідження Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCRC), Finkel et al, 2014.

	<ul style="list-style-type: none">• Когорта 2: генна терапія AVXS-101 надала терапевтичні переваги учасникам з досимптомною формою захворювання з біалельними делеціями гена SMN1 та 3 копіями гена SMN2, порівняно з даними обсерваційного дослідження Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCN), Finkel et al, 2014.• Когорти 1 і 2: AVXS-101 загалом добре переносився в обох популяціях учасників, і в цьому дослідженні не було виявлено жодних нових сигналів безпеки. Дані з безпеки були узгодженими між 2-ма когортами. Виявлені та потенційні ризики для цього досліджуваного препарату є керованими в учасників зі СМА, а з огляду на значну ефективність лікування препаратом AVXS-101 порівняно з обсерваційним дослідженням Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCN), Finkel et al, 2014, профіль користь-ризик є сприятливим для обох когорт.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис) *Владислав*

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування
№ 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Золгенсма, суспензія для внутрішньовенної інфузії, 2×10^{13} вг/мл (вектор геномів/мл)
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	<i>Виробництво, первинне пакування, частковий контроль якості, вторинне пакування, випуск серії:</i> Новартіс Джен Терапіс, Інк. 2512 С. ТріЦентр Блвд., Дарем, Північна Кароліна (ПК) 27713, Сполучені Штати (США) <i>Частковий контроль якості:</i> ФПД Девелопмент, Л.П. 8551 Рісьорч Вей, Сьюіт 90, Міддлтон, Вісконсин (WI) 53562, Сполучені Штати
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, відкрите, одномоментне, одноручне, однодозове клінічне дослідження генної замісної терапії для пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією 1 типу з однією або двома копіями SMN2, які отримують AVXS-101 шляхом внутрішньовенної інфузії AVXS-101-CL-306 COAV101A12304
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	31 травня 2019 – 29 червня 2021

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Один центр на Тайвані
9. Кількість досліджуваних	2
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета (цілі) Визначити ефективність, продемонструвавши досягнення етапу розвитку "сидіння без підтримки" протягом щонайменше 10 секунд до 18-місячного віку за оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) - Багатоцентрове референтне дослідження росту (MGRS).</p> <p>Вторинна мета (цілі) Визначити ефективність на основі виживання у віці 14 місяців. Виживання визначається як уникнення комбінованої кінцевої точки (а) смерті або (б) постійної вентиляції легень, яка визначається трахеостомією або необхідністю ≥ 16 годин респіраторної допомоги на добу (за допомогою неінвазивної вентиляційної підтримки) протягом ≥ 14 днів поспіль за відсутності гострого оборотного захворювання, за винятком періопераційної вентиляції. Постійна вентиляція, визначена таким чином, вважається сурогатом смерті.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, одномоментне, однорівневе, однодозове дослідження AVXS-101 (генної замісної терапії) в учасників зі СМА 1 типу з однією або 2 копіями гена виживання моторних нейронів (SMN) 2.</p> <p>Дослідження включає 3 періоди: скринінг, генна замісна терапія та подальше спостереження. Під час скринінгового періоду (з 30-го по 2-й день) учасники, чиї батьки/законні опікуни надали інформовану згоду, проходили скринінгові процедури для визначення відповідності критеріям включення в дослідження. Учасники, які відповідали критеріям відбору, розпочинали стаціонарний період генної замісної терапії (з 1-го по 3-й день). У День 1 учасники були госпіталізовані в лікарню для проведення базових процедур, що передують лікуванню. У день 1 учасники отримували одноразову внутрішньовенну інфузію $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг AVXS-101 і проходили стаціонарний моніторинг безпеки протягом наступних 48 годин. Учасники могли бути виписані через 48 годин після генної замісної терапії на підставі рішення дослідника. Учасники також</p>

	отримували щоденні профілактичні дози перорального преднізолону, починаючи з дози 1-2 мг/кг/добу за 1 день до інфузії AVXS-101 і щонайменше протягом 30 днів після інфузії, після чого дозу преднізолону можна було знизити. На 9-му тижні лікування преднізолон можна відмінити. Під час амбулаторного періоду спостереження (з 4-го дня до закінчення дослідження у віці 18 місяців) учасники поверталися через регулярні заплановані проміжки часу для оцінки ефективності та безпеки, поки учасник не досягне 18-місячного віку.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Учасники зі СМА 1-го типу, діагноз якого встановлений на основі аналізу мутацій генів з біалельними мутаціями SMN1 (делеція або точкові мутації) та 1 або 2 копіями SMN2 [включаючи відому мутацію модифікатора гена SMN2 (c.859G>C)]. • Вік учасників на момент інфузії AVXS-101 повинен бути < 6 місяців (< 180 днів). • Перед призначенням генної замісної терапії учасники повинні були пройти тест на оцінку ковтання.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	AVXS-101 вводили у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії в дозі $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалось
15. Супутня терапія	Не застосовувалось
16. Критерії оцінки ефективності	Аналіз ефективності проводився з використанням популяції пацієнтів, які мають намір лікуватися (ІТТ). Популяція ІТТ складалася з симптомних учасників з біалельними делеціями SMN2 і 2 копіями SMN2 без генетичного модифікатора (c.859G>C). Остаточний аналіз в основному складався з індивідуальних списків даних і профілів учасників після остаточного блокування бази даних. Жодних інференційних статистичних підходів не застосовували.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася за частотою та тяжкістю небажаних явищ (НЯ), оцінкою життєво важливих показників, кардіологічною оцінкою, лабораторними дослідженнями (хімія, гематологія, імунологія, аналіз сечі), фізикальним обстеженням та застосуванням супутні лікарські засоби. Небажані явища кодувалися відповідно до словника кодування Медичного словника

	регуляторної діяльності (MedDRA) . Оцінки безпеки були представлені в переліках даних або профілях учасників для популяції безпеки. Популяція безпеки складалася з усіх учасників, які отримували внутрішньовенну інфузію препарату AVXS-101. Крім того, були підготовлені зведені таблиці для АЕ, пов'язаних з лікуванням (TEAE), і серйозних АЕ (SAE) разом з оглядом небажаних явищ.
18. Статистичні методи	Спочатку дослідження було заплановано з метою залучення щонайменше шести пацієнтів і мало достатню потужність у поєднанні з ідентично спланованим дослідженням AVXS-101-CL-302, щоб встановити ефективність щодо первинної та вторинної кінцевих точок. Однак після того, як 2 пацієнти були включені в дослідження, набір був припинений з причин, не пов'язаних з безпекою або ефективністю. У зв'язку зі зміною аналізу даних та звуженням обсягу дослідження AVXS-101-CL-306 комбінований аналіз або окремий аналіз не проводився. Первинні та вторинні кінцеві точки ефективності були представлені у вигляді дихотомічного результату для кожного пацієнта. Остаточний аналіз в основному складався з індивідуальних списків даних і рофілів учасників після остаточного блокування бази даних. Жодних інференційних статистичних підходів не застосовували.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: всі Вік: діти до 6 місяців
20. Результати ефективності	Кількість учасників, які демонструють самостійне сидіння протягом щонайменше 10 секунд у будь-який момент у віці до 18 місяців (популяція ІТТ) Часові рамки: Від базового рівня до візиту у віці 18 місяців Вживаність без подій у віці ≥ 14 місяців (популяція ІТТ) Часові рамки: Від початкового рівня до 14-місячного віку
21. Результати безпеки	Серйозні побічні реакції та летальні випадки (безпечна популяція) Часові рамки: З 1-го дня до 18-місячного віку (загальна тривалість приблизно 12-18 місяців залежно від віку на момент дозування)

	<p>Серйозні небажані явища за класами системних органів та терміном, якому надається перевага (безпечна популяція) Часові рамки: З 1-го дня до 18-місячного віку (загальна тривалість приблизно 12-18 місяців залежно від віку на момент дозування) Несерйозні побічні реакції за класами системних органів та бажаним терміном п (%) Часовий інтервал: З 1-го дня до 18-місячного віку (загальна тривалість приблизно 12-18 місяців залежно від віку на момент дозування) Огляд небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (безпечна популяція) Часові рамки: З 1-го дня до 18-місячного віку (загальна тривалість приблизно 12-18 місяців залежно від віку на момент дозування)</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У цьому дослідженні взяли участь два учасники. Результати ефективності та безпеки цього дослідження узгоджуються з результатами інших клінічних досліджень AVXS-101 в рамках клінічної програми AVXS-101. У дослідженні не було виявлено жодних нових сигналів безпеки.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Курт Д. Р.

(И/Б.)