

### Звіти про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>ПАСКАЙ® (PIASKY®)</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
2) Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні      якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	RO7112689 та SKY59 — це синоніми кровалімабу, які використовувалися на попередніх фазах досліджень та розробок і згадуються в деяких документах та звітах.
1) первинна фармакодинаміка	<p><b>In vitro</b></p> <p><u>Спорідненість кровалімабу до C5</u> Кінетику зв'язування кровалімабу з C5 вимірювали методом поверхневого плазмонного резонансу (ППР). Кровалімаб зв'язувався з C5 людини (h) та яванської макаки (su) у концентраційно залежний спосіб. Середні значення <math>K_D</math> кровалімабу для hC5 та suC5 становили <math>1,72 \pm 0,06 \times 10^{-10}</math> та <math>2,00 \pm 0,02 \times 10^{-10}</math> моль/л при рН 7,4 відповідно (середнє±СВ, n=3). Швидкість дисоціації кровалімабу як з hC5, так і з suC5 була вищою при рН 6,0, ніж при рН 7,4. Ці результати свідчать про те, що кровалімаб однаковою мірою зв'язується з hC5 та suC5, і його зв'язування залежить від рН.</p> <p>Також було оцінено зв'язування кровалімабу з мишачими (m) C5 та шурячими (r) C5. Середнє значення <math>K_D</math> кровалімабу для mC5 становило <math>146 \pm 2 \times 10^{-10}</math> моль/л при рН 7,4 (середнє±СВ, n=3) і було занадто слабким для визначення для rC5. Цей результат свідчить про те, що зв'язування кровалімабу з rC5 та mC5 набагато слабше, ніж з hC5.</p> <p><u>Інгібуюча активність кровалімабу щодо лізису еритроцитів, індукованого активністю комплементу</u> У сироватці крові людини та яванських макак кровалімаб дозозалежно інгібував лізис еритроцитів курей, сенсibiliзованих антитілами, зі значеннями <math>IC_{50}</math> <math>0,834 \pm 0,050</math> та <math>0,958 \pm 0,041</math> мкг/мл відповідно (середнє±СВ, n=3). У той час як кровалімаб повністю інгібував лізис еритроцитів у сироватці крові людини та яванських макак у чотирьох найвищих досліджуваних концентраціях, лізис еритроцитів, індукований у сироватці крові кроликів або щурів, пригнічувався менш ніж на 50% при максимальній досліджуваній концентрації 301 мкг/мл. Кровалімаб приблизно однаковою мірою інгібував лізис еритроцитів курей, сенсibiliзованих антитілами, індукований у сироватці крові людини та яванських макак. Інгібуюча активність кровалімабу в сироватці кролика або щура була щонайменше в 361 раз слабшою, ніж у сироватці людини, зважаючи на значення <math>IC_{50}</math>.</p> <p><b>Активність in vivo</b></p>

	<p>Дослідження на моделях захворювання не проводилися. Яванська макака — єдиний вид, що має помітну перехресну реактивність C5 до кровалімабу.</p> <p>Пригнічення активності термінального комплекменту та залучення мішеней оцінювали в дослідженні ФК/ФД з однократним введенням дози та дослідженнях токсичності повторних доз на здорових «найвних» яванських макаках і описані у відповідних параграфах.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p><u>Оцінка активності зв'язування кровалімабу з Fc-рецепторами</u></p> <p>Активність зв'язування кровалімабу з рецепторами hFcγRs та суFcγRs оцінювали за допомогою ППР при рН 7,4. Спорідненість кровалімабу до рецепторів hFcγRs та суFcγRs була незначною чи відсутньою, на відміну від спорідненості контрольного препарату трастузумабу, який має нативну Fc-ділянку IgG1 людини. Ці результати свідчать про те, що ефективність кровалімабу не залежить від рецептора FcγRs, і натомість підтверджують думку про те, що кровалімаб взаємодіє з C5, запобігаючи його розщепленню на C5a і C5b шляхом стеричної перешкоди. Таким чином, кровалімаб навряд чи активує імунні клітини чи комплемент.</p> <p>Зв'язування кровалімабу з рецепторами hFcRn та суFcRn також оцінювали за допомогою ППР при рН 6,0. Середні значення K<sub>D</sub> кровалімабу для рецепторів hFcRn та суFcRn становили <math>1,70 \pm 0,08 \times 10^{-7}</math> та <math>1,78 \pm 0,03 \times 10^{-7}</math> моль/л відповідно (середнє ± СВ), а для контрольного препарату трастузумабу — <math>1,73 \pm 0,05 \times 10^{-6}</math> та <math>1,98 \pm 0,67 \times 10^{-6}</math> моль/л відповідно (середнє ± СВ). Спорідненість кровалімабу до рецепторів hFcRn або суFcRn була приблизно в 10 разів вищою, ніж у трастузумабу, який має нативну Fc-ділянку IgG1 людини. Це може сприяти тривалій експозиції кровалімабу в плазмі крові через посилення FcRn-опосередкованої рециркуляції після ендцитотичного поглинання.</p> <p><u>Оцінка активності зв'язування кровалімабу з C1q</u></p> <p>Активність зв'язування кровалімабу з C1q людини оцінювали за допомогою ІФА та порівнювали з активністю зв'язування з 2 контрольними антитілами — ритуксимабом (IgG1 людини) та наталізумабом (IgG4 людини). Результати показали, що ритуксимаб має дозозалежну активність зв'язування з C1q, тоді як кровалімаб і наталізумаб мали значно слабшу активність зв'язування порівняно з ритуксимабом. Ці результати свідчать про те, що кровалімаб навряд чи індукує комплемент-залежну цитотоксичність (КЗЦ).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Як зазначено в настановах [ICH S6(R1)] та [ICH S7A], для препаратів, отриманих за допомогою біотехнологій, не вимагається проведення спеціальних фармакологічних досліджень із безпеки. Детальна оцінка потенційного впливу на загальну поведінку та нейроповедінкові функції, дихання та серцево-судинну систему була включена в дослідження токсичності повторних доз на яванських макаках. Жодних ефектів не було виявлено після першої дози чи після повторного введення.</p>

4) фармакодинамічні взаємодії	<p><u>Оцінка формування комплексу препарат-мішень препарат (КПМП)</u>  Перехід зі схваленого лікування C5-зв'язуючими антитілами, такими як екулізумаб або равулізумаб, на кровалімаб або зворотний перехід з кровалімабу на інший інгібітор C5 призводить до одночасної присутності обох антитіл у сироватці крові пацієнта протягом обмеженого періоду часу. Це може призвести до утворення КПМП, що складаються з обох антитіл, з'єднаних C5. In vitro профіль КПМП змінювався залежно від концентрації кровалімабу, причому найбільші комплекси спостерігалися при еквімолярних концентраціях кровалімабу та екулізумабу. Утворення КПМП не впливало на рН-залежні властивості зв'язування кровалімабу in vitro.</p>
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	<p><u>Валідовані та частково валідовані біоаналітичні методи</u>  Концентрації загального мішень-зв'язуючого компетентного кровалімабу в плазмі крові яванської макаки визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).  Для виявлення АЛЗ у плазмі крові яванської макаки був розроблений мостовий електрохемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (ECLIA).  У дослідженні ePPND АЛЗ у плазмі крові яванської макаки оцінювали за допомогою частково валідованого методу ECLIA, що охоплює зміну інструментарію та доповнює метод, описаний в _____.  <u>Валідовані біоаналітичні методи для оцінки загального та вільного C5</u>  Концентрацію загального C5 у плазмі крові яванської макаки визначали методом ІФА.  Концентрацію вільного C5 у плазмі крові яванської макаки визначали за допомогою методу ECLIA.</p>
2) всмоктування	<p>Фармакокінетику кровалімабу досліджували у самців яванської макаки після одноразового в/в введення в діапазоні доз від 0,8 до 20 мг/кг та одноразового п/ш введення в дозі 4 мг/кг.  Середня концентрація в плазмі крові після болюсу (<math>C_{max}</math>) збільшувалася пропорційно дозі з 18,7 мкг/мл при дозі 0,8 мг/кг до 449 мкг/мл при дозі 20 мг/кг. Так само, площа під кривою «концентрація-час» (AUC) зростала пропорційно дозі з 305 мкг*д/мл при дозі 0,8 мг/кг до 7040 мкг*д/мл при дозі 20 мг/кг.  Загальний CL був у нижньому діапазоні, характерному для IgG: 2,66 мл/кг/добу при введенні 0,8 мг/кг і 2,86 мл/кг/добу при введенні 20 мг/кг, в результаті чого середній <math>t_{1/2}</math> становив 12–20 днів.  Після п/ш введення 4 мг/кг кровалімаб показав середню біодоступність приблизно 69% і типовий рівень абсорбції для IgG. Максимальна концентрація в плазмі (<math>C_{max}</math>) досягалася протягом 1–3 днів після введення у всіх тварин.  Очевидний <math>t_{1/2}</math> був схожий до того, що спостерігався після в/в введення.</p>

	<p>Фармакокінетика кровалімабу не залежала від дози в діапазоні доз від 0,8 до 20 мг/кг.</p> <p>Після одноразового введення АЛЗ виникли у 6/16 тварин на день 14. На день 84, останній день відбору зразків, більшість тварин (15/16) мали позитивний результат аналізу на наявність АЛЗ. У більшості випадків АЛЗ призводили до збільшення СL препарату та подальшої втрати інгібування комплементу.</p> <p>При найнижчій досліджуваній в/в дозі 0,8 мг/кг концентрації кровалімабу в плазмі не перевищували 21,5 мкг/мл — концентрації, при якій мішень С5 буде в молярному надлишку стосовно кровалімабу, що свідчить про відсутність помітного внеску мішень-опосередкованого розподілу препарату (МОРП) в розподіл кровалімабу. Незважаючи на повне зв'язування кровалімабу з С5 при дозі 0,8 мг/кг, параметри ФК, отримані при цій дозі, відповідали вищим дозам.</p> <p>Фармакокінетику кровалімабу після багаторазового в/в та п/ш введення оцінювали у самців і самок яванських макак у 2-тижневому дослідженні токсичності ВДД не в межах НЛП при в/в введенні доз 4 і 100 мг/кг та п/ш введенні доз 4 і 40 мг/кг, а також у двох токсикологічних дослідженнях повторних доз у межах НЛП.</p> <p>Крім того, фармакокінетику повторних доз оцінювали у вагітних яванських макак, які отримували кровалімаб від ГД20 до пологів (приблизно ГД160) в межах дослідження ePPND.</p>
3) розподіл	<p>Спеціальних досліджень із вивчення розподілу кровалімабу в тканинах <i>in vivo</i> у тварин не проводилося.</p> <p>Середній об'єм розподілу (Vss) у яванських макак після в/в введення кровалімабу становив від 69,5 до 71,8 мл/кг. Це типowo для антитіла IgG і перевищувало об'єм у плазмі, що свідчить про певний розподіл у тканинах.</p>
) метаболізм	Спеціальних досліджень метаболізму/катаболізму кровалімабу не проводилося.
5) виведення	Специфічних досліджень виведення кровалімабу відповідно до настанови ICH S6 [ICH S6(R1)] не проводили.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Досліджень фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилось.
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Інтегровану оцінку ФК/ФД проводили у спеціальному дослідженні ФК/ФД разової дози у яванських макак.</p> <p>Проведено дослідження токсикокінетики кровалімабу у новонароджених яванських макак в умовах посиленого пре- та постнатального розвитку</p>

4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	<p>Спеціальних досліджень токсичності при одноразовому застосуванні не проводили. Відповідно до настанов [ICH M3(R2)], токсичність при одноразовому прийомі оцінювали в межах досліджень токсичності при повторних дозах на яванських макаках, у яких після першої дози проводили детальну оцінку клінічних ознак, маси тіла, споживання їжі, вивільнення цитокінів, дихання та серцево-судинної безпеки, і не було виявлено жодних значущих результатів.</p>
2) Токсичність у разі повторних введень	<p>Потенціал токсичності кровалімабу після багаторазового в/в та п/ш введення вивчався на яванських макаках. Кровалімаб добре переносився у 2-тижневому дослідженні токсичності ВДД та дослідженні, що відповідає вимогам НЛП, при в/в введенні у дозах до 160 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів та при п/ш введенні у дозах до 40 мг/кг маси тіла протягом 5 місяців. У наступному 26-тижневому дослідженні токсичності разова навантажувальна доза 100 мг/кг в/в супроводжувалася п/ш дозами до 100 мг/кг QW. Додаткова група отримувала дозу 160 мг/кг в/в QOW. Загалом, лікування зумовило очікуване оборотне фармакологічне пригнічення активності комплементу. У жодному з досліджень не було виявлено відповідних токсикологічних даних, які би впливали на оцінку ризику для людини, аж до найвищих досліджуваних рівнів доз. Не було виявлено жодних нецільових фармакологічних ефектів кровалімабу на нервову, дихальну чи серцево-судинну системи після введення першої дози чи після повторних доз.</p> <p>Кровалімаб був імуногенним та індукував вироблення АЛЗ у яванських макак із підвищенням системного СЛ у деяких АЛЗ-позитивних тварин. В окремих макак виникали легкі спорадичні артеріїти, а в одній тварини спостерігався гломерулонефрит. Ці результати вважалися такими, які відповідають відкладенню імунного комплексу, що було підтверджено методом ІГХ. Цей тип реакції раніше спостерігався в дослідженнях на тваринах декількох інших біотерапевтичних препаратів і був пов'язаний із утворенням імунних комплексів. Через видові відмінності у структурі білків та сприйняттю чужорідність будови препарату у яванських макак, такі спостереження не вважаються прогностичними щодо потенційної імуногенності кровалімабу у людей.</p>
3) Генотоксичність: In vitro	<p>Досліджень генотоксичності кровалімабу не проводили. Відповідно до чинної настанови Міжнародної ради з гармонізації (ICH) з доклінічної оцінки безпеки лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій [ICH S6(R1)], дослідження генотоксичності не застосовуються та не є необхідними для лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій, таких як кровалімаб.</p>

In vivo (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)	-
4) Канцерогенність:	<p>Дослідження канцерогенності кровалімабу не проводилися. Стандартні біодослідження канцерогенності загалом вважаються недоречними для лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій [ICH S6(R1)].</p> <p>Канцерогенний потенціал кровалімабу був оцінений. Вважається, що кровалімаб не має канцерогенного потенціалу/ризиків, який можна було б дослідити в ході дослідження канцерогенності на гризунах. Таким чином, наявні неклінічні дані вважаються достатніми для подання заявки на отримання реєстраційного посвідчення лікарського засобу.</p>
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	У дослідженнях токсичності повторних доз не було виявлено впливу на репродуктивні органи. Вплив кровалімабу на ранній ембріональний розвиток оцінювали у дослідженні ePPND. (див. наступний розділ)
ембріотоксичність	Вплив кровалімабу на ембріональний розвиток оцінювали в дослідженні ePPND (див. наступний розділ).
пренатальна і постнатальна токсичність	<p><b>Розширене підшкірне дослідження впливу на пре- та постнатальний розвиток у яванських макак за допомогою однієї внутрішньовенної навантажувальної дози.</b></p> <p>Вагітним макакам вводили в/в навантажувальну дозу 100 мг/кг на ГД20, за якою слідували ін'єкції QW п/ш у дозі 10 або 100 мг/кг до пологів. Потім самиць і немовлят спостерігали без лікування протягом 6 місяців. Немовлята народилися з циркулюючими рівнями кровалімабу, що є результатом відомого трансплацентарного транспорту Fc-вмісних IgG. Фармакологічно опосередковане 50% транзиторне зниження активності комплементу було відзначено у немовлят від матерів, які отримували 100 мг/кг QW, але не у немовлят від матерів, які отримували 10 мг/кг. Не було виявлено несприятливого впливу на гестацію чи розвиток немовлят (включаючи T-клітинно-залежну антитілозалежну відповідь).</p>
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Спеціальні дослідження токсичності у підлітків не проводилися з наступних міркувань. Не було виявлено жодного особливого занепокоєння щодо пацієнтів дитячого віку ні на основі наявних сьогодні неклінічних даних, ні на основі розуміння фармакології. У дослідженні ePPND на яванських макаках немовлята спостерігалися без лікування протягом 6 місяців після лікування матері протягом усієї</p>

	<p>вагітності, що призвело до експозиції плода. Не було виявлено жодних негативних наслідків для розвитку немовлят. Дані цих досліджень і дані літератури свідчать про те, що нестача чи значне зниження рівня C5 на ранніх стадіях життя не пов'язана з будь-яким значущим впливом на ріст і нормальний розвиток. Вважається, що пригнічення C5 однаково впливає на дорослих і незрілих приматів, а ризик підвищеної сприйнятливості до інфекцій однаково стосується як дітей, так і дорослих людей.</p>
б) місцева переносимість	<p>Спеціальних досліджень такого типу не проводилося, оскільки оцінка місцевої переносимості проводилася в рамках досліджень токсичності повторних доз. Препарати кровалімабу для в/в та п/ш введення добре переносилися місцево у дослідженнях токсичності повторних доз у яванських макак, із незначними запальними змінами після п/ш введення, що часто спостерігається при такому способі введення та може бути спричинено чужорідним білком.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (реакція антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	<p><b>Дослідження тканинної перехресної реактивності лікарської речовини SKY59 у вибраних нормальних тканинах людини та яванської макаки</b></p> <p>Дослідження тканинної перехресної реактивності <i>in vitro</i> були проведені з кровалімабом з використанням панелі нормальних тканин людини та яванської макаки (дослідження ____). Спостерігалось забарвлення білкового матеріалу в стінках або навколо кровоносних судин у тканинах людини та яванської макаки. Така картина забарвлення була очікуваною для секретованого білка C5, який локалізується в плазмі та позаклітинному матриксі. У тканинах людини це спостерігалось в наднирниках, товстій кишці, оці, матковій трубці, тонкому кишечнику, шлунку, серці, нирках, печінці, лімфатичних вузлах, яєчниках, підшлунковій залозі, гіпофізі, селезінці, яєчках, щитовидній залозі, сечоводі та матці. Перехресна реактивність була присутня в тканинах яєчників та матки макак.</p> <p><b>Дослідження гемолітичного потенціалу та сумісності крові</b></p> <p>Початкова лікарська форма кровалімабу не виявляла гемолітичного потенціалу при інкубації з цільною кров'ю людини в концентраціях до 17,2 мг/мл. Незначна зміна червонуватого кольору у зразках 2 із 6 донорів без супутнього підвищення концентрації гемоглобіну спостерігалася при концентрації 172 мг/мл. Це може свідчити про дуже</p>

	<p>незначний гемолітичний потенціал нерозведеного препарату. Преципітації в плазмі та сироватці крові людини не спостерігалось за жодної з досліджуваних концентрацій.</p> <p><b>Оцінка вивільнення цитокінів <i>in vitro</i></b></p> <p>Для оцінки потенціалу вивільнення цитокінів при першому введенні препарату у людини було проведено тестування <i>in vitro</i> на секрецію цитокінів, опосередковану кровалімабом, на зразках крові людини від 30 здорових донорів у діапазоні концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл. Структура цитокінів, їхні абсолютні рівні, а також частота позитивних зразків, індукованих кровалімабом, були порівнянними з наявними на ринку терапевтичними антитілами з низьким ризиком індукції ІР/СВЦ при першій інфузії. Таким чином, потенціал розвитку цитокін-опосередкованої ІР/СВЦ при першій інфузії кровалімабу вважається порівнянним з іншими сполуками з низьким ризиком.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Була проведена комплексна стратегія неклінічних випробувань відповідно до настанов ІСН для демонстрації та характеристики фармакології, фармакокінетики/токсикокінетики та токсикології кровалімабу для лікування ПНГ.</p> <p>Дані фармакологічних досліджень <i>in vitro</i> та оцінки ФД у дослідженнях токсичності повторних доз надають всебічну та надійну характеристику біологічної активності та МД кровалімабу, а також обґрунтовують доцільність його застосування як лікарського засобу у пацієнтів з ПНГ.</p> <p>ФК властивості кровалімабу у яванської макаки є типовими для ІgG з посиленням зв'язуванням FcRn з двофазними профілями залежності концентрації від часу.</p> <p>Об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>) перевищував об'єм плазми, що вказує на певний розподіл у тканинах. Фармакокінетика кровалімабу у яванських макак показала низький CL і низький <math>V_{ss}</math> з довгим кінцевим <math>t_{1/2}</math>, що відповідає характеристикам терапевтичних антитіл на основі ІgG, про які повідомлялося в літературі. Загалом фармакокінетика кровалімабу не залежала від дози в діапазоні доз від 0,8 до 160 мг/кг. Фармакокінетика та кумуляція після багаторазового введення відповідали даним одноразової дози та частоті введення.</p> <p>Потенціал токсичності кровалімабу після багаторазового в/в та п/ш введення вивчався на яванських макаках.</p> <p>Загалом, лікування зумовило очікуване оборотне фармакологічне пригнічення активності комплементу. У жодному з досліджень не було виявлено відповідних токсикологічних даних, які би впливали на оцінку ризику для людини, аж до найвищих досліджуваних рівнів доз. Не було виявлено жодних нецільових фармакологічних ефектів кровалімабу на нервову, дихальну чи серцево-судинну системи після введення першої дози чи після повторних доз.</p> <p>Кровалімаб був імуногенним та індукував вироблення АЛЗ у яванських макак із підвищенням системного CL у деяких АЛЗ-</p>

позитивних тварин. В окремих макак виникали легкі спорадичні артеріїти, а в однієї тварини спостерігався гломерулонефрит. Ці результати вважалися такими, які відповідають відкладенню імунного комплексу, що було підтверджено методом ІГХ. Цей тип реакції раніше спостерігався в дослідженнях на тваринах декількох інших біотерапевтичних препаратів і був пов'язаний із утворенням імунних комплексів. Через видові відмінності у структурі білків та сприйняттю чужорідність будови препарату у яванських макак, такі спостереження не вважаються прогностичними щодо потенційної імуногенності кровалімабу у людей.

Потенційна репродуктивна токсичність була вивчена в дослідженні ePPND на яванських макаках. Не було виявлено негативного впливу кровалімабу на вагітність або на життєздатність, ріст і розвиток немовлят після лікування матері протягом усього періоду вагітності.

Загалом, результати доклінічних досліджень безпеки не виявили небажаних явищ, які мають відношення до людини та потребують спеціальних попереджень та застережень.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

**Головач Ігор Євгенійович**

(ПІБ)

### Звіт про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ПАСКАЙ® (PIASKY®)</b>
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераутст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом, багатоцентрове дослідження фази III з метою оцінки ефективності та безпечності кровалімабу в порівнянні з екулізумабом у пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ), які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу. Номер протоколу дослідження: BO42162 (COMMODORE 2).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 8 жовтня 2020 р. Кінець збору клінічних даних: 16 листопада 2022 р. Останній візит останнього пацієнта: Дослідження триває
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 67 дослідницьких центрах у 25 країнах: Іспанії (9), Китаї (7), Польщі (5), Японії (4), Малайзії (4), Республіці Корея (4), Бразилії (3), Філіппінах (3), Португалії (3), Тайланді (3), Франції (2), Німеччині (2), Великій Британії (2), Мексиці (2), Румунії (2), Сінгапурі (2), Тайвані (2), Аргентині (1), Греції (1), Гонконгу (1), Литві (1), Нідерландах (1), Швеції (1), Туреччині (1), Україні (1)
9. Кількість досліджуваних	<b>Запланована:</b> Приблизно усього 200 дорослих пацієнтів <b>Фактична:</b> Було рандомізовано 204 пацієнти, серед яких 135 були розподілені у групу кровалімабу (група А), а 69 - у групу екулізумабу (група В). Крім того, 6 пацієнтів-дітей отримували лікування кровалімабом у описовій групі С без рандомізації.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета при оцінці ефективності (рандомізовані групи)</b> Основна мета визначення ефективності в цьому дослідженні — це оцінка ефективності кровалімабу в порівнянні з екулізумабом шляхом визначення не меншої ефективності комбінованих первинних кінцевих точок. (Див. Розділ 16).



	<p>- Після завершення щонайменше 24 тижнів лікування в первинному періоді лікування, пацієнти, рандомізовані до групи В, мали можливість перейти на лікування кровалімабом у додатковий період лікування кровалімабом, водночас пацієнти в групі А могли продовжити лікування кровалімабом.</p> <p>Дослідження також включало окрему нерандомізовану описову групу (група С), яка включала пацієнтів-дітей віком <math>\leq 18</math> років і вагою <math>\geq 40</math> кг. Вони отримували кровалімаб як досліджуваний препарат.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідження ВО42162 були включені пацієнти з ПНГ, які не отримують нині та не отримували раніше лікування інгібітором комплементу. У пацієнтів повинен бути:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Задokumentований діагноз ПНГ, підтверджений оцінкою високочутливої проточної цитометрії лейкоцитів з розміром клону гранулоцитів або моноцитів <math>\geq 10\%</math> протягом 6 місяців до рандомізації (або залучення пацієнтів до групи С);</li> <li>- рівень ЛДГ <math>\geq 2 \times</math> верхньої межі норми (ВМН) під час скринінгу;</li> <li>- Наявність одного чи кількох ознак або симптомів, пов'язаних із ПНГ (як зазначено в протоколі), протягом 3 місяців до скринінгу;</li> <li>- Рівень тромбоцитів <math>\geq 30000/\text{мм}^3</math> на момент скринінгу без трансфузійної підтримки протягом 7 днів після лабораторного дослідження;</li> <li>- АКН <math>&gt; 500/\text{мкл}</math> на момент скринінгу;</li> <li>- Наявність вакцинації проти <i>N. meningitidis</i> серотипів А, С, W та Y протягом періоду <math>&lt; 3</math> років до початку прийому досліджуваного препарату.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Кровалімаб</b></p> <p>Кровалімаб вводили відповідно до багаторівневого графіка дозування на основі маси тіла:</p> <p>Пацієнти з масою тіла від <math>\geq 40</math> кг до <math>&lt; 100</math> кг отримували в/в навантажувальну дозу 1000 мг, а потім 340 мг кровалімабу п/ш у 2-й день 1-го тижня, потім на 2-й, 3-й та 4-й тижні.</p> <p>Підтримувальну дозу 680 мг п/ш розпочинали з 5-го тижня і продовжували вводити протягом 4-х тижнів після цього.</p> <p>Пацієнти з масою тіла <math>\geq 100</math> кг отримували в/в навантажувальну дозу 1500 мг, а потім 340 мг кровалімабу п/ш у 2-й день 1-го тижня, потім на 2-й, 3-й та 4-й тижні.</p> <p>Підтримувальну дозу 1020 мг п/ш розпочинали з 5-го тижня і продовжували вводити протягом 4-х тижнів після цього.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Екулізумаб</b></p> <p>Пацієнти, рандомізовані у групу прийому екулізумабу, отримували індукційні дози 600 мг у дні 1, 8, 15 і 22, а потім підтримувальні дози 900 мг у 29-й день і кожні 2 тижні після цього.</p>
15. Супутня терапія	<p>Більшість пацієнтів у обох групах отримували принаймні один препарат як попереднє або супутнє лікування. Найпоширенішими супутніми препаратами були офтальмологічні, антибактеріальні препарати для системного застосування та отологічні препарати.</p>

16. Критерії оцінки ефективності

**Первинні кінцеві точки:**

- Частка пацієнтів, яким вдалося уникнути переливання крові (УПК), починаючи з вихідного рівня до 25-го тижня (після 24 тижнів лікування), причому УПК визначається як пацієнти, яким не проводиться переливання еритроцитарної маси (pRBC), і які не потребують переливання відповідно до вказівок, визначених протоколом.

- Середня частка пацієнтів із контролем гемолізу, виміряного за рівнем ЛДГ  $\leq 1,5$  ВМН з 5-го тижня до 25-го тижня (виміряного у центральній лабораторії).

Щоб зробити висновок про те, що кровалімаб не поступається екулізумабу, повинні бути досягнуті обидві первинні кінцеві точки ефективності.

Якщо встановлено не меншу ефективність для основних кінцевих точок, то вторинні кінцеві точки (див. нижче), включно з перевіркою переваги первинних і вторинних кінцевих точок, перевірялися з використанням ієрархічного порядку.

**Вторинні кінцеві точки:**

- Частка пацієнтів, які мали різкий гемоліз (РГ), від вихідного рівня до 25-го тижня.

- Частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну від вихідного рівня до 25-го тижня.

- Середня зміна за показником втоми, що визначається за допомогою анкети FACIT-Fatigue (Опитувальника функціональної оцінки терапії хронічного захворювання) від вихідного рівня до 25-го тижня.

**Пошукові цілі ефективності**

Пошукова ціль визначення ефективності для рандомізованих груп в межах цього дослідження — це оцінка ефективності лікування кровалімабом у порівнянні з екулізумабом на основі аналізу таких кінцевих точок:

- Загальна кількість перелитих одиниць (на основі місцевого еквівалента) еритроцитарної маси на пацієнта до 25-го тижня.

- Частка пацієнтів з вимірним у центральній лабораторії рівнем ЛДГ  $\leq 1 \times$  ВМН від 5-го тижня до 25-го тижня.

- Час від вихідного рівня до першого показника ЛДГ, виміряного у центральній лабораторії,  $\leq 1,5 \times$  ВМН.

- Час від вихідного рівня до першого показника ЛДГ, виміряного у центральній лабораторії,  $\leq 1 \times$  ВМН.

- Зміна рівнів ЛДГ, виміряних у центральній лабораторії, у відсотках від вихідного рівня до 25-го тижня.

- Частка пацієнтів, які досягли рівня гемоглобіну принаймні 10 г/дл без подальшого зниження понад 9 г/дл за відсутності переливання.

- Частка пацієнтів, які мали серйозне несприятливе судинне явище (СНСЯ) від вихідного рівня до 25-го тижня.

- Середня зміна за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування та загального стану здоров'я/якості життя Опитувальника на 30 запитань з оцінки якості життя (QLQC30) Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) та обраних симптомів, пов'язаних з захворюванням (біль у животі, головний біль, задишка, дисфагія, біль в грудях та еректильна дисфункція), з бібліотеки елементів EORTC (для пацієнтів  $\geq 18$  років) від вихідного рівня до 25-го тижня

- Частка пацієнтів з покращенням на  $\geq 5$  бали від вихідного рівня за шкалою FACIT-Fatigue на тижні 25 (для дорослих віком  $\geq 18$  років).

- Середній ступінь задоволеності лікуванням кровалімабом або екулізумабом, що визначається за допомогою Опитувальника ступеня задоволеності лікуванням лікарським засобом-9 на 25-му тижні (для пацієнтів у віці  $\geq 18$  років).

- Середня зміна якості життя в динаміці, що оцінюється за допомогою Опитувальника якості життя — апластична анемія/пароксизмальна нічна гемоглобінурія (QLQ AA/PNH), а також загального стану здоров'я, що визначається за допомогою загальної оцінки тяжкості захворювання пацієнтом (PGIS) (для пацієнтів у віці  $\geq 18$  років).

- Середня зміна показника комплексної шкали втоми (КШВ) Опитувальника для оцінки якості життя дітей™ (PedsQL™), а також шкали фізичного функціонування опитувальника PedsQL Core (для пацієнтів віком 8–17 років) від вихідного рівня до 25-го тижня.

### **Група С**

Дослідницька мета визначення ефективності для пацієнтів-дітей групи С цього дослідження полягає в оцінюванні ефективності кровалімабу на основі таких кінцевих точок:

- Частка пацієнтів, яким вдалося уникнути переливання крові (УПК) від вихідного рівня до 25-го тижня (після 24 тижнів лікування)

- Середня частка пацієнтів із контролем гемолізу, виміряним за рівнем ЛДГ  $\leq 1,5$  ВМН з 5-го тижня до 25-го тижня (визначеного у центральній лабораторії).

- Частка пацієнтів з різким гемолізом (РГ) від вихідного рівня до 25-го тижня.

- Частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну від вихідного рівня до 25-го тижня.

- Загальна кількість перелитих одиниць (на основі місцевого еквівалента) еритроцитарної маси на пацієнта до 25-го тижня.

- Частка пацієнтів з виміряним у центральній лабораторії рівнем ЛДГ  $\leq 1 \times$  ВМН від 5-го тижня до 25-го тижня.

- Час від вихідного рівня до першого показника ЛДГ, виміряного у центральній лабораторії,  $\leq 1,5 \times$  ВМН.

- Час від вихідного рівня до першого показника ЛДГ, виміряного у центральній лабораторії,  $\leq 1 \times$  ВМН.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна рівнів ЛДГ, виміряних у центральній лабораторії, у відсотках від вихідного рівня до 25-го тижня.</li> <li>- Частка пацієнтів, які досягли рівня гемоглобіну принаймні 10 г/дл без подальшого зниження понад 9 г/дл за відсутності переливання.</li> <li>Частка пацієнтів, у яких спостерігалось явище СНСЯ від вихідного рівня до 25-го тижня.</li> <li>- Середня зміна показника комплексної шкали втоми (КШВ) Опитувальника для оцінки якості життя дітей™(PedsQL™), а також шкали фізичного функціонування опитувальника PedsQL Core (для пацієнтів віком 8–17 років) від вихідного рівня до 25-го тижня.</li> <li><b>Група В</b> (пацієнти, які переходять на застосування кровалімабу після 24-тижневого періоду основного лікування)</li> <li>Метою дослідження ефективності для пацієнтів групи В, які переходять на застосування кровалімабу після завершення принаймні 24 тижнів лікування екулізумабом у цьому дослідженні, є оцінка ефективності кровалімабу на основі таких кінцевих точок: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частка пацієнтів, які досягли УПК протягом періоду від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом.</li> <li>- Частка пацієнтів із виміряним у центральній лабораторії рівнем ЛДГ <math>\leq 1,5 \times \text{ВМН}</math> протягом періоду від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом.</li> <li>- Частка пацієнтів із РГ протягом періоду від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом.</li> <li>- Частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну протягом періоду від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом.</li> <li>- Середня зміна оцінки втоми за шкалою FACIT-Fatigue протягом періоду від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом.</li> <li>- Частка пацієнтів, які віддали перевагу кровалімабу або екулізумабу на тижні 41, для пацієнтів, рандомізованих до групи екулізумабу і які перейшли на застосування кровалімабу після 24 тижнів лікування екулізумабом, що оцінюється з використанням анкети для оцінки переваг пацієнтів, розробленої спонсором (для пацієнтів у віці <math>\geq 18</math> років).</li> </ul> </li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частота та ступінь тяжкості небажаних явищ, причому тяжкість визначається відповідно до Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ Національного інституту раку США (NCI), версія 5 (CTCAEv5).</li> <li>- Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміни результатів цільових клініко-лабораторних досліджень від вихідного рівня</li> <li>- Частота виникнення та тяжкість реакцій у місці введення, інфузійних реакцій, гіперчутливості та інфекцій (включно з менінгококовим менінгітом)</li> <li>- Частота виникнення небажаних явищ, які призвели до відміни прийому досліджуваного препарату</li> <li>- Частота виникнення та тяжкість клінічних проявів утворення комплексу препарат-мішень-препарат (КПМП) у пацієнтів, які перейшли на лікування кровалімабом після лікування екулізумабом</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинний аналіз ефективності проводився після того, як останній пацієнт, рандомізований у межах випробування, завершив 24-тижневий період застосування досліджуваного препарату або достроково припинив його застосування, залежно від того, що трапилося раніше.</p> <p>Різницю у частці пацієнтів із УПК між кровалімабом та екулізумабом розраховували як зважену комбінацію факторів стратифікації історії переливання крові та початкового рівня ЛДГ із застосуванням вагових коефіцієнтів Мантеля-Хензеля.</p> <p>Висновок про не меншу ефективність за показником УПК робили, якщо нижня межа (НМ) 95% ДІ для різниці між кровалімабом та екулізумабом у частці пацієнтів з УПК від вихідного рівня до 25-го тижня була більшою, ніж попередньо визначена межа не меншої ефективності (МНМЕ) -20%.</p> <p>Контроль гемолізу оцінювали на основі повторних вимірювань ЛДГ, які прирівнювали до 1, якщо <math>LDH \leq 1,5 \times VMH</math>, і до 0 в іншому випадку. Модель узагальненого оціночного рівняння (GEE) використовувалася для оцінки скоригованого логарифму співвідношення ймовірностей контролю гемолізу завдяки лікуванню. Висновок про не меншу ефективність відносно контролю гемолізу робили, якщо нижня межа 95% ДІ для співвідношення ймовірностей контролю гемолізу для кровалімабу та екулізумабу, що оцінювалася з 5-го тижня по 25-й тиждень, була більшою, ніж попередньо визначена межа МНМЕ 0,2.</p> <p>Було проведено аналіз чутливості та аналіз підгруп, щоб оцінити надійність результатів для супутніх первинних кінцевих точок ефективності.</p> <p>Якщо було встановлено не меншу ефективність для супутніх первинних кінцевих точок ефективності, то вторинні кінцеві точки ефективності, включно з перевіркою переваги первинних і вторинних кінцевих точок, перевірялися відповідно до попередньо визначеного ієрархічного порядку. Суворі ієрархія тестування гарантувала контроль рівня односторонньої помилки типу I з поправкою на ефект множинних порівнянь на рівні 2,5%.</p> <p>Вторинні кінцеві точки частки пацієнтів з РГ або зі стабілізованим рівнем гемоглобіну, обидва оцінені від вихідного рівня до 25-го тижня, були проаналізовані подібно до УПК. Зміни</p>

	<p>втомі від базового рівня до 25-го тижня, оцінювані за допомогою опитувальника FACIT-Fatigue, аналізували за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM) із припущенням щодо нормального розподілу балів.</p> <p>Усі дослідницькі кінцеві точки ефективності аналізувалися лише описово. Дослідницький аналіз ефективності кінцевих точок, визначених протягом 24-тижневого періоду первинного лікування у пацієнтів групи В, які перейшли на досліджуваний препарат, включав лише пацієнтів, котрі отримували лікування кровалімабом щонайменше 24 тижні. Підсумки ефективності за відвідуваннями включали всі дані ефективності до ДКЗКД (дата кінця збору клінічних даних).</p> <p>Дані щодо безпеки представлені окремо для рандомізованих груп А і В, а також для нерандомізованої групи С. Порівняльні підсумки безпеки для рандомізованих груп А і В включають дані лише за первинний період аналізу безпеки. Всі інші аналізи безпеки включають всі наявні дані до моменту ДКЗКД (дата кінця збору клінічних даних).</p> <p>Дані про ФК концентрацію та параметри/біомаркери ФД для кровалімабу та екулізумабу представлені описово.</p> <p>Було підсумовано кількість і частки АЛЗ-позитивних (з наявністю антитіл до лікарського засобу) пацієнтів і АЛЗ-негативних пацієнтів на вихідному рівні (вихідна поширеність) і після прийому препарату (поширеність після вихідного рівня). АЛЗ-позитивні зразки пацієнтів з Китаю були додатково проаналізовані на наявність нейтралізуючих антитіл (зразки пацієнтів з інших країн ще не можна було перевірити). Взаємозв'язок між статусом АЛЗ та кінцевими точками безпеки, ефективності, ФК та ФД був проаналізований описово.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Вихідні демографічні показники та характеристики захворювання були загалом збалансованими між групами кровалімабу та екулізумабу.</p> <p>Середній вік учасників становив 36 роки (діапазон: 18–76 років) і 38 років (діапазон: 17–78 років) у групах кровалімабу та екулізумабу відповідно; частка пацієнтів чоловічої статі становила 57,0% у групі кровалімабу порівняно з 50,7% у групі екулізумабу. В обох групах більшість пацієнтів були азійської або європеїдної раси (кровалімаб: 63,7% або 33,3% і екулізумаб: 73,9% або 23,2% відповідно).</p> <p>Медіана часу від встановлення діагнозу ПНГ до включення в дослідження була порівняною в обох групах (група кровалімабу: 2,56 років [діапазон: 0,0–48,5 років]; група екулізумабу: 2,93 років [діапазон: 0,0–31,0 року]).</p> <p>Серед 6 пацієнтів-дітей середній вік учасників становив 16,5 років (діапазон: 13–17 років); з 6 пацієнтів-дітей 4 були чоловічої статі та 5 були азіатами.</p>

	Час від встановлення діагнозу ПНГ до зарахування у дослідження для 6 пацієнтів-дітей коливався від 0,10 року до 5,76 року.						
20. Результати ефективності	<p><b>Результати ефективності</b>  Дослідження ВО42162 досягло обох супутніх первинних кінцевих точок ефективності та продемонструвало не меншу ефективність кровалімабу порівняно з лікуванням екулізумабом для контролю гемолізу, виміряного за показником ЛДГ (отриманим в центральній лабораторії) <math>\leq 1,5 \times \text{ВМН}</math> від 5-го до 25-го тижня та для УПК від вихідного рівня до 25-го тижня (див. Таблицю).</p> <p>Аналіз чутливості, проведений для комбінованих первинних кінцевих точок ефективності, показав узгодженість результатів із результатами основних аналізів, що підтверджує достовірність результатів, отриманих для комбінованих первинних кінцевих точок ефективності — контроль гемолізу та УПК (див. Таблицю).</p> <p>Результати для вторинних кінцевих точок ефективності підтвердили переваги лікування кровалімабом, що спостерігалися за супутніми первинними кінцевими точками ефективності. Кровалімаб продемонстрував не меншу ефективність порівняно з екулізумабом за вторинними кінцевими точками ефективності РГ і стабілізації рівня гемоглобіну, обидва з вихідного рівня до 25-го тижня (див. Таблицю).</p> <p>Покращення показників FACIT-Fatigue порівняно з вихідним рівнем були досягнуті на 25-му тижні, коли обидві групи лікування перевищили порогове значення (<math>\geq 5</math> балів) клінічно значущої зміни. Ці покращення були чисельно вищими для групи кровалімабу порівняно з групою екулізумабу (див. таблицю).</p> <p>Загалом контроль захворювання зберігався у пацієнтів, які або продовжували лікування кровалімабом (пацієнти групи А), або перейшли з екулізумабу на кровалімаб (пацієнти групи В, які перейшли на досліджуваний препарат) протягом періоду продовження лікування кровалімабом і пройшли щонайменше 24 тижні лікування кровалімабом.</p> <p>- Немає жодних доказів того, що користь від лікування кровалімабом у пацієнтів-дітей відрізняється від тієї, що спостерігається у дорослих пацієнтів із ПНГ у рандомізованих групах дослідження ВО42162.</p> <p><i>Таблиця. Огляд результатів спільної первинної та вторинної кінцевої точки ефективності (популяція первинного аналізу)</i></p> <table border="1" data-bbox="587 1712 1492 1791"> <tr> <td></td> <td>Екулізумаб N = 69</td> <td>Кровалімаб N = 134</td> </tr> </table> <p><b>Комбіновані первинні кінцеві точки оцінки ефективності</b></p> <p>Середня частка пацієнтів із контролем гемолізу від 5-го до 25-го тижня</p> <table border="1" data-bbox="587 1825 1492 2007"> <tr> <td>Середня частка пацієнтів, які досягли</td> <td>79,0%</td> <td>79,3%</td> </tr> </table>		Екулізумаб N = 69	Кровалімаб N = 134	Середня частка пацієнтів, які досягли	79,0%	79,3%
	Екулізумаб N = 69	Кровалімаб N = 134					
Середня частка пацієнтів, які досягли	79,0%	79,3%					

Контрольований гемоліз (95 % ДІ)	(69,66; 85,99)	(72,86%, 84,48)
Співвідношення шансів (95 % ДІ)	1,02 (0,57, 1,82) <sup>a</sup> <i>МНМЕ для нижньої межі</i> 95% ДІ = 0,2	
Частка пацієнтів, які досягнули УПК, від вихідного рівня до 25-го тижня <sup>b</sup>	47 (68,1%)	88 (65,7%)
Пацієнти, які мали УПК, n (%)		
Зважена різниця між частками (95% ДІ)	-2,8% (-15,67; 11,14) <i>МНМЕ для нижньої межі</i> 95% ДІ = -20%	
<b>Вторинні кінцеві точки ефективності</b>		
Частка пацієнтів, які мали різкий гемоліз, від вихідного рівня до 25-го тижня <sup>c</sup>		
Пацієнти, які мали хоча б один РГ, n (%)	10 (14,5%)	14 (10,4%)
Зважена різниця між частками (95% ДІ)	-3,9% (-14,82; 5,26) <i>МНМЕ для верхньої межі</i> 95% ДІ = 20%	
Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну від вихідного рівня до 25-го тижня <sup>d</sup>		
Пацієнти зі стабілізацією рівня гемоглобіну, n (%)	42 (60,9%)	85 (63,4%)
Зважена різниця між частками (95% ДІ)	2,2% (-11,37; 16,31) <i>МНМЕ для нижньої межі</i> 95% ДІ = -20%	
Скоригована середня зміна від початкового рівня до 25-го тижня за опитувальником FACIT-Fatigue <sup>e,f</sup>		
Скоригована середня зміна (СП)	5,2 (0,88)	7,8 (0,66)
Різниця в середній абсолютній зміні (95 % ДІ)	2,6 (0,68; 4,60)	
<sup>a</sup> Співвідношення шансів >1 на користь кровалімабу.		
<sup>b</sup> Примітка: один пацієнт у групі кровалімабу припинив дослідження раніше 25-го тижня без переливання крові, і за консервативним принципом вважалось, що йому робили переливання.		
<sup>c</sup> Примітка: 4 пацієнти в групі кровалімабу та 1 пацієнт у групі екулізумабу припинили дослідження раніше 25-го тижня, і за		

консервативним принципом вважалося, що у них виникло явище РГ.

<sup>d</sup> Примітка: 1 пацієнт у групі кровалімабу припинив дослідження раніше 25-го тижня зі стабілізацією рівня гемоглобіну, і за консервативним принципом вважалося, що у нього досягнуто стабілізації рівня гемоглобіну.

<sup>e</sup>Оцінювання за опитувальником FACIT-Fatigue проводилося лише для дорослих пацієнтів (кровалімаб: 134 дорослих пацієнти та екулізумаб: 67 дорослих пацієнтів). Загальні бали за опитувальником FACIT-Fatigue становлять від 0 до 52; більш високі бали свідчать про меншу тяжкість втоми. Поріг клінічно значущої зміни становить  $\geq 5$  балів (Селла (Cella) зі співавт. 2021).

<sup>f</sup> Тестування не меншої ефективності за опитувальником FACIT-Fatigue було заплановано лише після успішного аналізу переваги всіх інших супутніх первинних і вторинних кінцевих точок ефективності. Враховуючи результати цього аналізу переваги, порівняльні результати за опитувальником FACIT-Fatigue є лише описовими.

#### **Результати фармакокінетичних досліджень**

У пацієнтів із ПНГ, які раніше не лікувалися або змінили схему лікування, рівні експозиції кровалімабу досягли плато на 13-му тижні, що свідчить про досягнення стабільного стану. Рівні експозиції залишалися стабільними до 25-го тижня.

Концентрації кровалімабу перевищували поріг повного пригнічення активності термінального комплементу ( $\sim 100$  мкг/мл) у 95% (128 із 135), 91% (62 із 68) та 100% (6 з 6) пацієнтів, які отримували лікування кровалімабом у групі А, у групі В з переходом на лікування кровалімабом та у групі С, відповідно.

Подібні профілі фармакокінетики кровалімабу спостерігалися у дорослих та дітей, які раніше не отримували лікування.

#### **Результати аналізу фармакодинаміки/біомаркерів**

У пацієнтів, які отримували лікування кровалімабом, концентрації вільного C5 знижувалися до низьких рівнів ( $< 0,0001$  г/л), починаючи з 2-го тижня лікування кровалімабом. Ці низькі рівні вільного C5 зазвичай зберігалися протягом усього періоду лікування, що свідчить про повне пригнічення активності термінального комплементу.

У пацієнтів, які отримували кровалімаб, середні загальні рівні C5 досягли плато на 4-му тижні і становили приблизно 0,2 г/л проти 0,3 г/л для пацієнтів, які отримували екулізумаб (група В). На відміну від екулізумабу, кровалімаб утилізується як вільне моноклональне антитіло, що призводить до швидкого метаболізму C5 у плазмі, а отже, до зниження загальної концентрації C5 порівняно з екулізумабом.

У пацієнтів, які отримували кровалімаб та екулізумаб, рівні CH50 були знижені від середнього вихідного рівня  $\sim 50$  Од/мл до дуже

	<p>низьких рівнів, близьких або нижчих за межу кількісного визначення [тобто &lt;10 Од/мл] з 2-го тижня. У пацієнтів із групи В із переходом на інший препарат ці низькі рівні зазвичай зберігалися після переходу на кровалімаб протягом усього періоду лікування.</p> <p>Рівні вільного C5, загального C5 та CN50 були порівняними у дітей та дорослих пацієнтів, які отримували кровалімаб.</p> <p>КПМП спостерігалися у всіх пацієнтів, які переходили з екулізумабу на кровалімаб. Профілі КПМП у часі показали, що найбільші КПМП (фракції 1–4) виводилися до тижня 9 лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загальний профіль безпеки кровалімабу відповідав відомому профілю безпеки інгібіторів C5, і жодних додаткових проблем щодо безпеки виявлено не було. У дослідженні BO42162 результати безпеки в рандомізованій популяції протягом первинного періоду аналізу безпеки показали, що кровалімаб добре переносився протягом первинного періоду лікування пацієнтами з ПНГ, які раніше не отримували лікування. Профіль безпеки кровалімабу був подібним до профілю безпеки екулізумабу, причому ключові параметри безпеки були подібними між двома групами лікування.</p> <p>Основні висновки щодо безпеки такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частка пацієнтів із принаймні одним небажаним явищем (НЯ) була порівняною між групами кровалімабу (77,8%) та екулізумабу (79,7%).</li> <li>- Реакції, пов'язані з інфузією, були найпоширенішим НЯ у термінах переважного застосування (РТ) у групі кровалімабу (15,6%). Найчастішими НЯ в групі екулізумабу також були реакції, пов'язані з інфузією, а також інфекція сечовивідних шляхів і гіпокаліємія (13,0% для усіх).</li> <li>- Летальні наслідки були зареєстровані у двох пацієнтів у групі кровалімабу та у одного пацієнта в групі екулізумабу. Жодна зі смертей не була пов'язана з лікуванням.</li> <li>- Подібна частка пацієнтів повідомила про принаймні одну СНЯ в групах кровалімабу (10,4%) та екулізумабу (13,0%). Загалом у 3,0% пацієнтів у групі кровалімабу та 1,4% пацієнтів у групі екулізумабу спостерігалися СНЯ, які, на думку дослідника, були пов'язані з прийомом досліджуваного препарату.</li> <li>- У одного пацієнта з групи кровалімабу (0,7%) та одного пацієнта з групи екулізумабу (1,4%) виникли НЯ, що призвело до припинення лікування.</li> <li>- Частка пацієнтів, у яких виникли НЯ, що призвели до модифікації дози/припинення лікування, становила 3,7% і 4,3% у групах кровалімабу та екулізумабу відповідно.</li> <li>- Більшість таких НЯ були 1–2 ступеня тяжкості. Частка пацієнтів із НЯ 3–5 ступеня тяжкості у групі кровалімабу (17,8%) була нижчою, ніж у групі екулізумабу (24,6%).</li> </ul>

- Подібна частка пацієнтів у групі кровалімабу (33,3%) та групі екулізумабу (34,8%) зазнала принаймні одного НЯ, які дослідник вважав пов'язаним із досліджуваним препаратом.

- Реакції в місці ін'єкції виникали лише у групі кровалімабу (5,2%), але не у групі екулізумабу, оскільки підшкірний шлях введення застосовувався лише для групи кровалімабу.

- Частка пацієнтів, у яких спостерігалися реакції, пов'язані з інфузією, була порівнянною між групою кровалімабу (15,6%) та групою екулізумабу (13,0%).

- Частка пацієнтів, які перенесли принаймні одну інфекцію, була нижчою в групі кровалімабу (23,7%) порівняно з групою екулізумабу (36,2%). Не було зафіксовано жодного випадку інфікування *Neisseria meningitidis*, включно з менінгококовим менінгітом, у жодній групі.

- У групі кровалімабу у 5,9% пацієнтів спостерігалися реакції гіперчутливості, відмінні від реакцій гіперчутливості III типу. Жоден пацієнт, який отримував екулізумаб, не повідомляв про реакції гіперчутливості, відмінні від реакцій гіперчутливості III типу.

- Не було зареєстровано жодних випадків НЯОІ реакцій гіперчутливості типу III, пов'язаних з КІМІІ, в жодній групі протягом первинного періоду лікування, оскільки пацієнти не отримували лікування.

- Не повідомлялося про випадки НЯОІ, пов'язані з відхиленнями від норми показників функції печінки чи підозрою на передачу збудника інфекції із досліджуваним препаратом у жодній групі.

- Багато з найбільш часто зареєстрованих виражених відхилень лабораторних показників були пов'язані з основним захворюванням, причому частота таких випадків була подібна між групами кровалімабу та екулізумабу. Більшість змін лабораторних величин порівняно з вихідним рівнем були змінами 1-го або 2-го ступеня.

- Під час лікування кровалімабом або екулізумабом не спостерігалося жодних клінічно значущих змін життєвих показників та ЕКГ порівняно з вихідним рівнем.

#### **Результати імуногенності**

АЛЗ на вихідному рівні спостерігалися у 6 пацієнтів (4,5%) у рандомізованій групі застосування кровалімабу та у 29 пацієнтів (44,6%), які перейшли з екулізумабу на кровалімаб у період продовження застосування кровалімабу (пацієнти групи В, які перейшли на досліджуваний препарат). У пацієнтів-дітей у групі С на вихідному рівні не було зафіксовано жодних АЛЗ. Висока початкова поширеність АЛЗ у пацієнтів групи В, які перейшли на досліджуваний препарат, пояснюється аналітичною інтерференцією, пов'язаною з наявністю комплексів екулізумаб-С5.

	<p>АЛЗ, викликані лікуванням, були виявлені у 39 (29,1%), 23 (34,3%) і 3 (50%) пацієнтів, які отримували кровалімаб у групах А, В і С відповідно.</p> <p>Нейтралізуючі антитіла (nAb) були лише частково проаналізовані до моменту ДКЗКД - результати були доступні для 31 із 65 АЛЗ-позитивних пацієнтів. Два з цих 31 АЛЗ-позитивних пацієнтів показали nAb-позитивні результати.</p> <p>Загалом, часові профілі концентрації кровалімабу, стратифіковані за статусом АЛЗ, показали, що в середньому експозиція у АЛЗ-позитивних пацієнтів дещо нижча, ніж експозиція у АЛЗ-негативних пацієнтів. У рівноважному стані (13-й тиждень) середні рівні кровалімабу у АЛЗ-позитивних пацієнтів становили приблизно 200 мкг/мл і залишалися значно вищими за порогове значення пригнічення активності термінального комплементу (<math>\geq 100</math> мкг/мл).</p> <p>Крім того, профілі зміни в динаміці рівнів вільного C5, CH50 та ЛДГ показали, що немає відповідних відмінностей між АЛЗ-позитивними та АЛЗ-негативними пацієнтами.</p> <p>У 10-ти з 65-ти АЛЗ-позитивних пацієнтів спостерігалася часткова чи повна втрата експозиції кровалімабу (<math>&lt; 100</math> мкг/мл); серед них у 7 пацієнтів спостерігалася тимчасова чи постійна втрата фармакологічної активності. Три з цих пацієнтів із втратою фармакологічної активності вважалися такими, що втратили клінічну відповідь на лікування (виходячи з показників ЛДГ). Однак для решти 4 пацієнтів із втратою фармакологічної активності остаточну оцінку не вдалося зробити через фактори, що призводять до викривлення результатів, або недостатній обсяг даних, доступних на момент первинного аналізу.</p> <p>Загальний профіль безпеки загалом був однаковим для АЛЗ-позитивних та АЛЗ-негативних пацієнтів. Доказів клінічного впливу статусу АЛЗ на профіль безпеки кровалімабу не було отримано.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження VO42162 відповідало обом комбінованим первинним кінцевим точкам оцінки ефективності за показниками контролю гемолізу та УПК, причому кровалімаб продемонстрував не меншу ефективність порівняно з екулізумабом. Кровалімаб також продемонстрував не меншу ефективність порівняно з екулізумабом за вторинними кінцевими точками ефективності різкого гемолізу та стабілізації рівня гемоглобіну, а також клінічно значуще покращення за симптомом втоми, про яке повідомляють пацієнти.</p> <p>Пацієнти-діти, які раніше не отримували лікування, групи С, а також пацієнти групи В, які перейшли з екулізумабу на кровалімаб після завершення первинного періоду лікування, продемонстрували користь від лікування кровалімабом, подібну до тієї, що спостерігалася у рандомізованій групі А застосування кровалімабу.</p>

Профіль безпеки кровалімабу був подібним до профілю безпеки екулізумабу та відповідав відомому профілю безпеки інгібіторів С5. Реакції гіперчутливості III типу є єдиним новим ризиком, який очікувався у пацієнтів, які перейшли на інший інгібітор С5, і спостерігався лише у пацієнтів групи В, які перейшли на досліджуваний препарат. Загалом кровалімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ, які раніше не отримували лікування, і пацієнтами з ПНГ, які перейшли з екулізумабу на кровалімаб.

Концентрації кровалімабу перевищували поріг повного пригнічення активності термінального комплементу (~100 мкг/мл) у 93,8% пацієнтів, які отримували лікування, що зумовлювало повне та стійке пригнічення активності термінального комплементу в пацієнтів. Активність термінального комплементу була подібною у пацієнтів, які отримували кровалімаб та екулізумаб.

Загалом, наявність АЛЗ не призводила до клінічно значущого впливу на фармакокінетику, фармакодинаміку, ефективність і безпеку. Однак у 7 пацієнтів із АЛЗ, пов'язаними з лікуванням, спостерігалася втрата фармакологічної активності, яка збігалася з втратою впливу та з різним впливом на клінічну відповідь.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

**Головач Ігор Євгенійович**

(ПІБ)

## Звіт про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ПАСКАЙ® (PIASKY®)</b>
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, неконтрольоване дослідження фази III для оцінки ефективності, безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки кровалімабу у пацієнтів із пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ), які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу. Номер протоколу дослідження: YO42311. <i>Примітка. Цей документ містить дані з Первинного звіту про клінічне дослідження (червень 2022 року) та Оновленого звіту про клінічне дослідження (березень 2023 року)</i>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 17 березня 2021 р. Припинення збору даних для первинного аналізу: 10 лютого 2022 р. Припинення збору даних для оновленого аналізу: 10 серпня 2022 р. Дослідження досі триває
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 5 дослідницьких центрах у Китаї
9. Кількість досліджуваних	<b>запланована:</b> приблизно 50 пацієнтів. <b>фактична:</b> 51 пацієнт був включений у дослідження та отримував лікування кровалімабом. 50 пацієнтів продовжили лікування кровалімабом у період додаткового лікування, дані про який наведені в оновленому ЗКВ.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль при оцінці ефективності</b> Оцінити ефективність кровалімабу на основі перетину порогового рівня контролю комбінованої первинної кінцевої точки гемолізу та переваги внутрішньолікарняної оцінки комбінованої первинної кінцевої точки уникнення переливання крові (УПК). (Див. Розділ 16). <b>Вторинна мета при оцінці ефективності</b>

	<p>Оцінити ефективність кровалімабу на основі кінцевих точок, описаних у розділі 16.</p> <p><b>Цілі при оцінці безпеки</b> Оцінити загальну безпеку кровалімабу.</p> <p><b>Цілі при оцінці фармакокінетики</b> Оцінити фармакокінетику кровалімабу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- За допомогою концентрації кровалімабу в сироватці крові з плином часу</li> <li>- Концентрації кровалімабу в сироватці крові у визначені моменти часу.</li> </ul> <p><b>Цілі вивчення імуногенності</b> Оцінити імунну відповідь на кровалімаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Поширеність АЛЗ на вихідному рівні та частота утворення АЛЗ під час дослідження</li> </ul> <p><b>Цілі щодо біомаркерів</b> Визначити та/або оцінити біомаркери, які могли б надати докази активності кровалімабу (тобто біомаркери ФД):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна з часом біомаркерів ФД, включаючи активність комплементу, виміряну за допомогою імуноліпосомного аналізу (ІЛА)</li> <li>- Зміна з часом загальної та вільної концентрації C5</li> <li>- Спостережуване значення та абсолютна зміна параметрів, які відображають гемоліз (наприклад, рівень ретикулоцитів, вільний гемоглобін, гаптоглобін) від вихідного рівня до тижня 25</li> </ul> <p><b>Ціль при оцінці за шкалою якості здоров'я</b> Оцінити показники за шкалою якості здоров'я у підлітків та дорослих пацієнтів, які отримували кровалімаб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Стан здоров'я пацієнтів за опитувальником EQ-5D-5L та показниками ВАШ у визначені моменти часу.</li> </ul>
<p>1. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження Y042311 — це багатоцентрове, неконтрольоване клінічне дослідження фази III, що проводиться в Китаї з метою оцінки ефективності, безпеки, фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) кровалімабу у пацієнтів віком від 12 років, з масою тіла <math>\geq 40</math> кг та діагнозом ПНГ, які раніше не отримували терапію інгібіторами комплементу.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Вік <math>\geq 12</math> років на момент підписання Форми інформованої згоди (ФІЗ) чи форма згоди неповнолітнього пацієнта</li> <li>- Маса тіла <math>\geq 40</math> кг на момент скринінгу</li> <li>- Задokumentований діагноз ПНГ, підтверджений оцінкою високочутливої проточної цитометрії лейкоцитів з розміром клону гранулоцитів або моноцитів <math>\geq 10\%</math> протягом 6 місяців до рандомізації</li> <li>- Рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) <math>\geq 2</math> верхня межа норми (ВМН) на момент скринінгу (за даними оцінки центральної лабораторії)</li> <li>- Пацієнти, які мали щонайменше 4 переливання крові протягом 12 місяців до скринінгу (зadokumentовані в медичній картці)</li> </ul>

	<p>- Наявність одного або декількох з таких ознак або симптомів, пов'язаних з ПНГ, протягом 3 місяців до скринінгу: втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка (диспное), анемія (гемоглобін &lt; 10 г/дл), наявність в анамнезі серйозного небажаного судинного явища (зокрема тромбоз), дисфагія чи еректильна дисфункція; або переливання еритроцитарної маси в анамнезі через ПНГ</p> <p>- Вакцинація проти <i>Neisseria meningitides</i> &lt; 3 років до початку досліджуваного лікування (день 1) або протягом 7 днів після першого введення препарату, відповідно до найновіших місцевих рекомендацій або стандартів надання медичної допомоги, що застосовуються до пацієнтів з дефіцитом комплементу</p> <p>- Вакцинація проти <i>Haemophilus influenza</i> типу В та <i>Streptococcus pneumoniae</i> відповідно до національних рекомендацій з вакцинації</p> <p>- Для пацієнок із дітородним потенціалом: згода утримуватися від гетеросексуальних статевих актів або використовувати контрацептиви</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Кровалімаб</b></p> <p>Початкова навантажувальна доза вводилася в/в на тижні 1 у день 1, потім чотири щотижневих п/ш дози кровалімабу на тижні 1 у день 2, а потім на тижнях 2, 3 та 4. Підтримувальне дозування починали з тижня 5 і продовжували кожні 4 тижні (Q4W) після цього, загалом протягом щонайменше 24 тижнів досліджуваного лікування. Усі пацієнти, які отримують кровалімаб у межах цього дослідження, отримували препарат відповідно до багаторівневого підходу до дозування на основі своєї ваги.</p> <p>Відповідно до багаторівневого підходу до дозування кровалімабу залежно від маси тіла, пацієнти з масою тіла від <math>\geq 40</math> кг до &lt; 100 кг отримували в/в навантажувальну дозу 1000 мг, а потім 340 мг кровалімабу п/ш у день 2 тижня 1, а потім на тижні 2, 3, і 4. Підтримувальну дозу 680 мг починали з тижня 5 і продовжували вводити Q4W після цього, загалом протягом щонайменше 24 тижнів досліджуваного лікування.</p> <p>Для пацієнтів, які отримували початкову в/в навантажувальну дозу 1000 мг, інфузію проводили протягом 60 (<math>\pm</math> 10) хвилин.</p> <p>Після завершення періоду первинного лікування (24 тижні) пацієнти продовжували отримувати кровалімаб підпкірно у дозі 680 мг (для осіб з вагою від <math>\geq 40</math> кг до &lt; 100 кг) або 1020 мг (для осіб з вагою <math>\geq 100</math> кг) Q4W протягом щонайменше 49 тижнів досліджуваного лікування.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Згідно з протоколом, під час дослідження пацієнтам дозволено застосовувати такі методи лікування: оральні контрацептиви з частотою відмов &lt; 1% на рік, імуносупресивну терапію,</p>

	<p>кортикостероїди, препарати заліза, фолієву кислоту, переливання еритроцитарної маси.</p> <p>Загалом, дослідники повинні керувати лікуванням пацієнта за допомогою підтримувальної терапії відповідно до клінічних показань, згідно з місцевою стандартною практикою. Пацієнти, у яких виникли симптоми інфузійної реакції, можуть отримувати симптоматичне лікування ацетаминофеном, ібупрофеном, дифенгідраміном та/або антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів (наприклад, фамотидином, циметидином) чи подібними препаратами відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Серйозні явища, пов'язані з інфузіями, слід лікувати за допомогою підтримувальної терапії відповідно до клінічних показань (наприклад, додатковий кисень та β<sub>2</sub>-адренергічні агоністи).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Первинні кінцеві точки ефективності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Середня частка пацієнтів із контролем гемолізу, виміряний за рівнем ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН з тижня 5 до тижня 25 (виміряний у центральній лабораторії)</li> <li>- Різниця між часткою пацієнтів, які досягли УПК від вихідного рівня до тижня 25 (після 24 тижнів лікування), та часткою пацієнтів, які досягли УПК протягом 24 тижнів до скринінгу</li> </ul> <p><b>Вторинні кінцеві точки ефективності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частка пацієнтів з різким гемолізом (РГ) від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Середня зміна втоми, що визначається за допомогою опитувальника FACIT-Fatigue (для дорослих віком <math>\geq 18</math> років), від вихідного рівня до тижня 25</li> </ul> <p><b>Пошукові кінцеві точки ефективності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загальна кількість одиниць еритроцитарної маси, перелитих на одного пацієнта від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Середня частка пацієнтів із рівнем ЛДГ <math>\leq 1</math> ВМН з тижня 5 до тижня 25 (виміряний у центральній лабораторії)</li> <li>- Середні рівні ЛДГ від вихідного рівня до тижня 25 за візитами</li> <li>- Зміна рівнів ЛДГ у відсотках від вихідного рівня до тижня 25 за візитами</li> <li>- Час від вихідного рівня до першого досягнення рівня ЛДГ <math>\leq 1</math> ВМН</li> <li>- Час від вихідного рівня до першого досягнення рівня ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН</li> <li>- Частка пацієнтів, які досягли рівня гемоглобіну принаймні 10 г/дл без подальшого зниження нижче 9 г/дл за відсутності переливання, від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Частка пацієнтів, які мали СНСЯ від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Середні зміни від вихідного рівня до тижня 25 за шкалами фізичної функції, рольової функції та загального стану здоров'я/ЯЖ EORTC QLQ-C30 (для дорослих віком <math>\geq 18</math> років)</li> </ul>

	<p>- Середня зміна показника від вихідного рівня до тижня 25 за опитувальником PedsQL MFS та шкалою фізичного функціонування опитувальника PedsQL Core (для підлітків віком 12–17 років)</p> <p>- Частка пацієнтів з покращенням на <math>\geq 3</math> бали від вихідного рівня за шкалою FACIT-Fatigue на тижні 25 (для дорослих віком <math>\geq 18</math> років).</p> <p><i>Примітка. Усі кінцеві точки ОРП (оцінка результатів пацієнтами), включаючи шкали FACIT-Fatigue, Фізична функція, Рольова функція та Загальний стан здоров'я/ЯЖ EORTC QLQ-C30, PedsQL MFS та шкалу Фізичне функціонування PedsQL Core, були проаналізовані на тижні 17, а не на тижні 25 через те, що ці дані ОРП не були зібрані на тижні 25.</i></p> <p><i>Поріг для покращення результатів за шкалою FACIT-Fatigue був переглянутий із 3 балів до 5 балів.</i></p> <p>Цілі оновленого аналізу дослідження YO42311 такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити ефективність кровалімабу протягом періоду продовження терапії кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49.</li> <li>- Оцінити загальну безпеку та імуногенність кровалімабу протягом періоду додаткового лікування кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49.</li> <li>- Оцінити ФК та ФД кровалімабу протягом періоду додаткового лікування кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49.</li> </ul> <p>Пошукові кінцеві точки ефективності для оновленого аналізу дослідження YO42311 були такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- частка пацієнтів, які досягли контролю гемолізу (визначається як вимірний у центральній лабораторії рівень ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН).</li> <li>- частка пацієнтів, які досягли УПК</li> <li>- частка пацієнтів із РГ</li> <li>- частка пацієнтів зі стабілізованим гемоглобіном</li> <li>- частка пацієнтів із серйозними небажаними судинними явищами (СНСЯ)</li> <li>- загальна кількість перелитих одиниць еритроцитарної маси.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частота виникнення та ступінь тяжкості небажаних явищ, що визначається за Загальними термінологічними критеріями побічних явищ Національного інституту онкології США у версії 5.0 (NCI CTCAE версія 5.0)</li> <li>- Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня</li> <li>- Зміни результатів цільових клініко-лабораторних досліджень від вихідного рівня</li> </ul>

	<p>- Частота виникнення та тяжкість реакцій у місці введення, інфузійних реакцій, гіперчутливості та інфекцій (включно з менінгококовим менінгітом)</p> <p>- Частота виникнення небажаних явищ, які призвели до відміни прийому досліджуваного препарату</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для того, щоб зробити висновок про позитивний результат дослідження, необхідно було досягти обох первинних кінцевих точок ефективності. Формальне тестування гіпотез для додаткової кінцевої точки ефективності контролю гемолізу не проводилося. Кінцева точка ефективності вважалася досягнутою, коли нижня межа двостороннього 95% ДІ для середньої частки, розрахованої за узагальненими рівняннями оцінки, була вищою за попередньо визначений поріг успіху 60%.</p> <p>Порівняння між пацієнтами для вторинної кінцевої точки ефективності УПК проводили за допомогою парного тесту Мак-Немара з поправкою на безперервність при попередньо визначеному 2-сторонньому рівні помилки 1-го типу 0,05. Різницю в частці пацієнтів, які досягли УПК, та відповідні 95% ДІ розраховували за методом Вілсона.</p> <p>Частка пацієнтів із РГ і частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну від вихідного рівня до тижня 25 та відповідні 95% ДІ були оцінені за методом Вілсона. Загальні оцінки за шкалою Функціональної оцінки терапії раку (FACIT) — Fatigue (втома) (дорослі) (діапазон 0–52) були підсумовані із зазначенням середніх значень, стандартних відхилень, медіани та діапазонів для вихідного рівня та візитів лікування.</p> <p>Оцінка безпеки включала вплив досліджуваного лікування, НЯ, стандартні лабораторні дослідження та показники життєдіяльності.</p> <p>Некомпартмент аналіз (НКА) був проведений у підгрупі пацієнтів, яким проводили інтенсивний відбір зразків ФК між тижнем 21 і тижнем 25.</p> <p>Зведені статистичні дані були розраховані для Європейського опитувальника для оцінки якості життя у 5 категоріях за 5 рівнями (EQ-5D-5L) на основі індексу корисності для здоров'я та візуальної аналогової шкали (ВАШ), а зміни в оцінках протягом дослідження були підсумовані описово.</p> <p>Зміни параметрів ФД з часом (наприклад, інгібування комплементу за допомогою ІЛА, рівні С5) та інших біомаркерів були представлені з використанням зведених статистичних даних (наприклад, середнє арифметичне та геометричне значення, медіана, діапазон, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації).</p> <p>Було підсумовано кількість і частки АЛЗ-позитивних пацієнтів (викликаних лікуванням або посилених лікуванням) і АЛЗ-негативних пацієнтів на вихідному рівні (вихідна поширеність) і після прийому препарату (поширеність після вихідного рівня).</p> <p>Усі аналізи, представлені в цьому оновленому ЗКВ, є описовими.</p>

	<p>Загалом, кінцеві точки ефективності були проаналізовані для періоду додаткового лікування кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49 на основі популяції інтервального аналізу (визначеної як усі пацієнти, які мали принаймні одну оцінку рівня ЛДГ після прийому дози на тижні 25 та отримали принаймні одну дозу кровалімабу в період з тижня 25 по тиждень 49). Кінцеві точки ефективності, пов'язані з ЛДГ, були проаналізовані за візитами.</p> <p>Частки пацієнтів, які не потребували переливання крові, з контролем гемолізу (за показником ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН за візит), з РГ та зі стабілізацією рівня гемоглобіну були розраховані для візитів з тижня 25 по тиждень 49, і відповідні 95% ДІ були оцінені за допомогою точного методу (контроль гемолізу) або методу Вілсона (УПК, РГ і стабілізація рівня гемоглобіну).</p> <p>Загальні бали за шкалою FACIT-Fatigue (дорослі) (діапазон 0–52), а також зміни цих балів після вихідного рівня були підсумовані описово.</p> <p>Дані з безпеки представлені від вихідного рівня до ДКЗКД (10 серпня 2022 р.) оновленого аналізу та були проаналізовані описово.</p> <p>Концентрації кровалімабу в сироватці крові до тижня 49 візуалізовані як середні концентрації з 95% ДІ.</p> <p>Зміни з часом параметрів ФД та інших біомаркерів, а також кількість і співвідношення АЛЗ-позитивних пацієнтів і АЛЗ-негативних пацієнтів після застосування препарату були підсумовані від вихідного рівня до ДКЗКД для цього оновленого аналізу так само, як і в первинному аналізі.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Середній вік 51 пацієнта з Китаю становив 31 рік (діапазон: 15–58 років), причому 3 пацієнтам (5,9%) на момент включення в дослідження було менш як 18 років (вік: 15, 17 і 17 років), 56,9% пацієнтів були жіночої статі. Усі пацієнти були з Китаю. Середня вага становила 60,0 кг (діапазон: 48,9–96,0 кг), і всі пацієнти мали вагу &lt; 100,0 кг.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Результати ефективності</b></p> <p>Комбіновані первинні кінцеві точки ефективності — контроль гемолізу та УПК — були досягнуті:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Середня частка пацієнтів, які зберігали контроль гемолізу (тобто рівень ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН) від тижня 5 до тижня 25, становила 78,7% (95% ДІ: 67,8%; 86,6%). Це відповідає попередньо визначеному критерію успіху 60% для нижньої межі двостороннього 95% ДІ.</li> <li>- Різниця у частці пацієнтів з УПК від вихідного рівня до тижня 25 та протягом 24 тижнів до скринінгу становила 51,0% (95% ДІ: 34,3%, 65,1%) і була статистично значущою (<math>p &lt; 0,0001</math>) при попередньо визначеному двосторонньому рівні помилки I типу 0,05.</li> </ul> <p>Аналіз чутливості, проведений для комбінованих первинних кінцевих точок ефективності, показав узгодженість результатів із результатами основних аналізів, що підтверджує достовірність</p>

результатів, отриманих для комбінованих первинних кінцевих точок ефективності — контроль гемолізу та УПК.

Результати, досягнуті для вторинних кінцевих точок ефективності, підтверджували результати для комбінованих первинних кінцевих точок ефективності:

- Частка пацієнтів з випадками РГ була низькою від вихідного рівня до тижня 25. У двох пацієнтів (3,9%, 95% ДІ: 0,7%, 14,6%) було визнано, що в них виник РГ (у 1 пацієнта виник 1 РГ у вигляді погіршення анемії за рівня ЛДГ  $\geq 2$  ВМН і 1 пацієнт помер до тижня 25, і його консервативно вважали таким, що переніс РГ).

- Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну (уникнення зниження рівня гемоглобіну на  $\geq 2$  г/дл від вихідного рівня за відсутності переливання крові) від вихідного рівня до тижня 25 становила 51,0% (95% ДІ: 36,8%; 65,1%).

- Середня зміна за шкалою FACIT-Fatigue від вихідного рівня до тижня 17 становила 8,8 бала (СВ: 9,6), що вважається клінічно значущим.

Пошукові кінцеві точки ефективності також виявили клінічну користь лікування кровалімабом.

Аналіз підгруп був проведений для вторинних кінцевих точок ефективності контролю гемолізу і УПК та показав клінічну користь у всіх проаналізованих підгрупах.

Нижче наведено основні результати оновленого аналізу кінцевих точок ефективності:

- Частка пацієнтів, які досягли контролю гемолізу, перевищувала 75% оцінюваних пацієнтів під час кожного візиту з тижня 25 по тиждень 49.

- Частка пацієнтів, які досягли УПК з тижня 25 по тиждень 49, становила 60% (95% ДІ: 45,2%, 73,3%), причому всі пацієнти, які не потребували переливання крові протягом перших 24 тижнів лікування, продовжували залишатися без переливання крові з тижня 25 по тиждень 49.

- У двох пацієнтів (4,0%, 95% ДІ: 0,7%, 14,9%) виникло по одному випадку РГ протягом періоду додаткового лікування кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49. В обох пацієнтів ознакою чи симптомом, який вказував на РГ, була анемія, яка супроводжувалася підвищенням рівня ЛДГ  $> 2$  ВМН.

- Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну (уникнення зниження рівня гемоглобіну на  $\geq 2$  г/дл від вихідного рівня за відсутності переливання крові) протягом періоду додаткового лікування кровалімабу з тижня 25 по тиждень 49 становила 56,0% (95% ДІ: 41,3%; 69,7%).

- Середня зміна балів за шкалою FACIT-Fatigue від вихідного рівня до введення дози з дня 1 до тижня 49 становила 8,9 бала (95% ДІ: 5,8; 12,0). Це перевищує покращення на  $\geq 5$  балів, що вважається клінічно значущим.

- Результати інших пошукових кінцевих точок ефективності підтвердили, що кровалімаб залишався ефективним протягом періоду додаткового лікування кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49.

- Загалом, результати ефективності під час періоду додаткового лікування кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49 відповідали результатам ефективності під час періоду первинного лікування протягом перших 24 тижнів.

#### **Результати фармакокінетики**

Концентрації кровалімабу перевищували поріг повного пригнічення активності термінального комплементу (~100 мкг/мл) у 96% (49 із 51) пацієнтів протягом усього періоду оцінювання.

Між тижнями 21 і 25 у підгрупі пацієнтів було проведено інтенсивний відбір зразків ФК для оцінки параметрів ФК експозиції за допомогою НКА-аналізу. Цей аналіз показав, що час до піка експозиції ( $t_{max}$ ) спостерігався між 3 і 7 днями після п/ш введення. У стійкому стані середня (СВ) найвища концентрація, що спостерігалася у стійкому стані ( $C_{max}$ ), концентрація, що спостерігалася в останній запланованій точці часу перед початком прийому на тижні 25 ( $C_{trough}$ ), та площа під кривою залежності концентрації від часу в сироватці крові в межах інтервалу дозування ( $AUC_{tau}$ ) становили 267 (76) мкг/мл, 179 (53) мкг/мл та 6390 (1840) день•мкг/мл, відповідно.

Результати фармакокінетики оновленого аналізу: Концентрації кровалімабу досягли плато після застосування навантажувальних доз (з тижня 4); а потім залишалися стабільними та перевищували поріг повного пригнічення активності термінального комплементу (~100 мкг/мл) у понад 90% пацієнтів протягом усього періоду оцінювання. У чотирьох пацієнтів принаймні в одному спостереженні рівень був нижче 100 мкг/мл.

#### **Результати фармакодинаміки**

Концентрації вільного C5 знизилися до дуже низьких рівнів (середні рівні < 0,1 мг/л, починаючи з тижня 2 лікування кровалімабом), що свідчить про повне пригнічення вільного C5. Пригнічення вільного C5 зберігалася протягом усього періоду дослідження.

Активність термінального комплементу CH50 (виміряна за допомогою ІЛА) знижувалася до низьких рівнів активності (близько чи нижче межі кількісного визначення [тобто < 10 Од/мл], починаючи з тижня 2 лікування кровалімабом); таким чином, це свідчить про повне пригнічення активності термінального комплементу. У деяких суб'єктів спостерігалися ізольовані коливання ІЛА (до 20 Од/мл), які не вважалися клінічно значущими.

Загалом, результати вільних C5 та ІЛА підтвердили, що кровалімаб досягає повного та стійкого пригнічення активності термінального комплементу.

	<p>Результати фармакодинаміки оновленого аналізу: Маркери ФД (СН50, виміряний за допомогою ІІА, та концентрація вільного С5) підтвердили продовження повного пригнічення активності термінального комплементу кровалімабом. У жодного пацієнта не спостерігалось повної втрати інгібування комплементу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати безпеки показали, що кровалімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Усього 50 пацієнтів (98,0%) мали принаймні одне НЯ. Переважну більшість цих подій можна пояснити лабораторними відхиленнями, наявними вже на вихідному рівні, відповідним анамнезом, основним захворюванням та одночасним прийомом ліків. Погіршення лабораторних показників загалом не було пов'язане з клінічними наслідками. Найчастіше повідомлялося про НЯ, окрім аномальних лабораторних показників, за бажаним терміном (<math>\geq 10\%</math> частоти), інфекції верхніх дихальних шляхів (47,1%) та збільшення маси тіла (11,8%).</li> <li>- Про НЯ, які дослідник вважав пов'язаними з досліджуваним лікуванням, повідомлялося у 39 (76,5%) пацієнтів. Більшість пов'язаних НЯ були лабораторними відхиленнями 1 або 2 ступеня. Більшість таких НЯ були 1 або 2 ступеня тяжкості. У 13 (25,5%) пацієнтів мали принаймні одне НЯ 3-5 ступеня.</li> <li>- Один пацієнт (2,0%) помер під час дослідження. Причиною смерті стало НЯ субдуральної гематоми, яка виникла внаслідок падіння в лікарні. Дослідник оцінив НЯ як не пов'язану з досліджуваним лікуванням.</li> <li>- Загалом у 4 (7,8%) пацієнтів виникло 6 СНЯ, зокрема одне СНЯ бактеріємії, яке дослідник вважав пов'язаним із досліджуваним лікуванням.</li> <li>- У жодного пацієнта не виникло НЯ, що призвело б до припинення досліджуваного лікування.</li> <li>- В одного (2,0%) пацієнта виникло НЯ, пов'язане з досліджуваним лікуванням, що призвело до зміни дозування.</li> <li>- Більшість зареєстрованих лабораторних відхилень були легкого чи помірною ступеня тяжкості, були пов'язані з основним захворюванням і спостерігалися у пацієнтів на вихідному рівні.</li> <li>- Спостережувані зміни показників життєдіяльності та параметрів ЕКГ не вважалися клінічно значущими.</li> </ul> <p>Після додаткового 6-місячного впливу кровалімаб продовжував добре переноситися пацієнтами з ПНГ. Порівняно з результатами безпеки, отриманими в первинному аналізі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ще у двох пацієнтів (4,0%) виникли СНЯ (по одному випадку в кожного, жоден із випадків не вважався пов'язаним із досліджуваним препаратом) під час періоду додаткового лікування кровалімабом з тижня 25 по тиждень 49.</li> <li>- Ще у п'яти пацієнтів (10%) виникли НЯ, які, на думку дослідника, були пов'язані з досліджуваним лікуванням (два випадки 1 ступеня та три випадки 3 ступеня).</li> </ul>

	<p>- Не було нових випадків смерті, НЯ, що призвели до припинення лікування, зміни дозування чи переривання лікування, а також СНЯ, пов'язаних із досліджуваним лікуванням.</p> <p><b>Результати імуногенності (оновлений аналіз)</b></p> <p>АЛЗ, викликані лікуванням, були виявлені у 18 пацієнтів з 51 (35,3%), зокрема у 2 (4%) додаткових пацієнтів порівняно з первинним аналізом. Серед них був один пацієнт, у якого були виявлені АЛЗ, викликані лікуванням, і один пацієнт із персистуючими АЛЗ, викликаними лікуванням.</p> <p>Медіана часу до виникнення АЛЗ становила 12,14 тижня (діапазон: 1,1–59,9 тижня).</p> <p>Оцінка часових профілів ФК і ФД (вільний С5 і ІЛА), стратифікованих за статусом АЛЗ, не виявила жодної значущої різниці між АЛЗ-позитивними і АЛЗ-негативними пацієнтами.</p> <p>Огляд НЯ за статусом АЛЗ не виявив помітної різниці в частоті виникнення НЯ між АЛЗ -позитивними та АЛЗ -негативними пацієнтами.</p> <p>Нормалізовані рівні ЛДГ з плином часу не виявили клінічно значущих відмінностей між АЛЗ -позитивними та АЛЗ -негативними пацієнтами.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дослідження досягло обох первинних кінцевих точок ефективності (контроль гемолізу та УПК), не виявивши нових сигналів безпеки, що свідчить про ефективність та добру переносимість кровалімабу у пацієнтів з ПНГ.</p> <p>Кровалімаб продемонстрував сильний контроль захворювання, що оцінювався за різними кінцевими точками ефективності. Рівень ЛДГ швидко знижувався і залишався добре контрольованим (<math>\leq 1,5</math> ВМН) під час лікування кровалімабом. Водночас лікування кровалімабом значно зменшило потребу в переливанні крові, зумовило стабілізацію рівня гемоглобіну та низьку частоту виникнення РГ, а також покращило відчуття втоми, про яку повідомляли пацієнти.</p> <p>Дев'яносто шість відсотків (96%) пацієнтів досягли рівнів концентрації вище порогу повного пригнічення активності термінального комплементу (<math>\sim 100</math> мкг/мл), і в жодного пацієнта не спостерігалася повна втрата експозиції препарату. Це підтверджується дуже низькими рівнями концентрації вільного С5 і низьким СН50 після початку прийому кровалімабу.</p> <p>АЛЗ, які виникають під час лікування, були виявлені у 31,4% пацієнтів із ПНГ.</p> <p>У жодного пацієнта не розвинулися нейтралізуючі антитіла.</p> <p>АЛЗ-позитивні пацієнти мали дещо нижчі концентрації кровалімабу в сироватці крові, ніж АЛЗ-негативні пацієнти; однак це не впливало на активність інгібування комплементу.</p> <p>Загалом, не було отримано жодних доказів впливу присутності АЛЗ на ефективність або безпеку.</p> <p>Пацієнти з ПНГ, які отримували кровалімаб, зберігали контроль над захворюванням протягом періоду додаткового лікування</p>

кроволімабом з тижня 25 по тиждень 49, про що свідчило покращення рівня ЛДГ після вихідного рівня, частки пацієнтів, які не потребували переливання крові, зі стабілізацією рівня гемоглобіну та РГ, а також покращення показників втоми, про які повідомляли пацієнти, порівняно з вихідним рівнем.

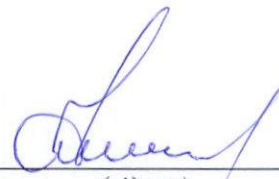
Протягом 6-місячного періоду між первинним аналізом ДКЗКД (10 лютого 2022 року) та оновленим аналізом ДКЗКД (10 серпня 2022 року) не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних із безпекою.

Загалом кроволімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ. Протягом додаткових 6 місяців експозиції не було зафіксовано жодного нового випадку смерті або НЯ, які призвели б до припинення участі в дослідженні. Більшість небажаних явищ (НЯ) була легкого чи середнього ступеня тяжкості.

Рівні рівноважної експозиції та повне пригнічення термінального комплементу зберігалися протягом усього періоду додаткового лікування кроволімабом. Не було виявлено достовірного впливу АЛЗ на профілі ФК та ФД, а також на безпеку та ефективність.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



  
(підпис)

**Головач Ігор Євгенійович**

(ПІБ)

### Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ПІАСКАЙ® (PIASKY®)</b>
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, контрольоване активним препаратом, багатоцентрове дослідження фази III для оцінки ефективності та безпечності застосування кровалімабу в порівнянні з екулізумабом у пацієнтів із пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ), які наразі отримують лікування інгібіторами комплементу. Номер протоколу дослідження: BO42161 (COMMODORE 1).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 29 вересня 2020 р. Кінець збору клінічних даних: 16 листопада 2022 р. Останній візит останнього пацієнта: Дослідження триває
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 70 дослідницьких центрах у 25 країнах: Японія (14), Іспанія (9), Бразилія (6), Польща (5), Корея (4), Туреччина (4), Бельгія (3), Греція (3), Італія (3), Тайвань (2), Франція (2), США (2), Канада (1), Чехія (1), Німеччина (1), Естонія (1), Велика Британія (1), Гонконг (1), Угорщина (1), Ірландія (1), Нідерланди (1), Португалія (1), Саудівська Аравія (1), Сингапур (1), Швеція (1)
9. Кількість досліджуваних	<b>запланована:</b> до 190 пацієнтів, із них приблизно 90 дорослих пацієнтів у рандомізованих групах А і В та приблизно 100 пацієнтів у групі С. <b>фактична:</b> 89 пацієнтів у рандомізованих групах А та В. Крім того, у нерандомізованій групі С кровалімаб отримувала така кількість пацієнтів: 1 пацієнт у педіатричній когорті, 21 пацієнт у когорті попереднього лікування равулізумабом, 10 пацієнтів у когорті попереднього лікування високими дозами екулізумабу та 6 пацієнтів у когорті поліморфізму С5.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Цілі безпеки (всі групи)</b> Основна ціль для цього дослідження — оцінити безпеку та переносимість кровалімабу порівняно з екулізумабом. <b>Цілі фармакокінетики (всі групи)</b>



	<p>- Нерандомізована група (група С), яка складається з когорт, які являють клінічний інтерес:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o пацієнти дитячого віку, які наразі отримують лікування екулізумабом</li> <li>o пацієнти (незалежно від віку), які наразі отримують лікування равулізумабом</li> <li>o пацієнти (незалежно від віку), які наразі отримують лікування вищими, ніж дозволено, дозами екулізумабу</li> <li>o пацієнти (незалежно від віку) з відомим поліморфізмом С5</li> <li>o дорослі пацієнти із підтвердженим лікуванням екулізумабом у затвердженому дозуванні для лікування ПНГ та з попереднім завершенням щонайменше 24 тижнів лікування (когорту відкрито лише після припинення рандомізації до груп А та В)</li> </ul>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідження VO42161 були включені пацієнти з ПНГ, які отримують нині чи отримували раніше лікування інгібітором комплементу.</p> <p>Основні критерії включення пацієнтів у всіх групах включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Зафіксований документально діагноз ПНГ, підтверджений оцінкою високочутливої проточної цитометрії лейкоцитів з розміром клону гранулоцитів або моноцитів <math>\geq 10\%</math> протягом 6 місяців до рандомізації (групи А та В) чи включення (група С);</li> <li>- Вакцинація проти <i>Neisseria meningitidis</i> серотипів А, С, W та Y &lt; 3 років до початку досліджуваного лікування; вакцинація проти <i>Haemophilus influenzae</i> типу В та <i>Streptococcus pneumoniae</i>;</li> <li>- Рівень тромбоцитів <math>\geq 30000/\text{мм}^3</math> на момент скринінгу без трансфузійної підтримки протягом 7 днів після лабораторного дослідження;</li> <li>- АКН &lt; 500/мкл на момент скринінгу.</li> </ul> <p>Додаткові ключові критерії включення для пацієнтів у групах А та В:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вік <math>\geq 18</math> років на момент підписання ФІЗ;</li> <li>- підтвержене лікування екулізумабом відповідно до затвердженого дозування, рекомендованого для лікування ПНГ (900 мг 1 раз/2 тижні), та завершення щонайменше 24 тижнів лікування до 1-го дня;</li> <li>- рівень ЛДГ <math>\leq 1,5 \times \text{ВМН}</math> на момент скринінгу (згідно з місцевою оцінкою; зразки мали бути отримані в запланований день введення дози екулізумабу до її введення).</li> </ul> <p>Такі ключові критерії включення були застосовані до 4-х когорт у групі С:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вік &lt; 18 років на момент підписання Форми інформованої згоди; підтвержене лікування екулізумабом протягом щонайменше 12 тижнів до 1-го дня; ЛДГ <math>\leq 2 \times \text{ВМН}</math> на момент скринінгу</li> <li>- Підтвержене лікування равулізумабом протягом щонайменше 16 тижнів до 1-го дня; ЛДГ <math>\leq 2 \times \text{ВМН}</math> на момент скринінгу</li> <li>- Підтвержене лікування екулізумабом у дозі &gt; 900 мг на прийом та/або частіше, ніж 1 раз/2 тижні та завершення</li> </ul>

	<p>щонайменше 12 тижнів лікування до 1-го дня; ЛДГ <math>\leq 2 \times</math> ВМН на момент скринінгу</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Відомий поліморфізм C5 (наприклад, Arg885), погано контрольований гемоліз екулізумабом або равулізумабом, за оцінкою дослідника.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Кровалімаб</b> Кровалімаб вводили відповідно до багаторівневого графіка дозування на основі маси тіла: Пацієнти з масою тіла від <math>\geq 40</math> кг до <math>&lt; 100</math> кг отримували в/в навантажувальну дозу 1000 мг, а потім 340 мг кровалімабу п/ш у 2-й день 1-го тижня, потім на 2-й, 3-й та 4-й тижні. Підтримувальну дозу 680 мг п/ш розпочинали з 5-го тижня і продовжували вводити протягом 4-х тижнів після цього. Пацієнти з масою тіла <math>\geq 100</math> кг отримували в/в навантажувальну дозу 1500 мг, а потім 340 мг кровалімабу п/ш у 2-й день 1-го тижня, потім на 2-й, 3-й та 4-й тижні. Підтримувальну дозу 1020 мг п/ш розпочинали з 5-го тижня і продовжували вводити протягом 4-х тижнів після цього.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Екулізумаб</b> Пацієнти отримували дозовану підтримувальну дозу екулізумабу (900 мг), починаючи з 1-го дня дослідження 1-го тижня, через 2 тижні після останньої дози екулізумабу та надалі 1 раз/2 тижні.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Згідно з протоколом, під час дослідження пацієнтам дозволено застосовувати такі методи лікування: оральні контрацептиви з частотою відмов <math>&lt; 1\%</math> на рік, імуносупресивну терапію, кортикостероїди, препарати заліза, фолієву кислоту.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Усі кінцеві точки ефективності цього дослідження є пошуковими.</p> <p><b>Пошукові кінцеві точки ефективності</b></p> <p><b>Рандомізовані групи</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Відсоткова зміна рівня ЛДГ від вихідного рівня, усередненого за тижні 21, 23 та 25 на основі вимірювань рівня ЛДГ у центральній лабораторії</li> <li>Частка пацієнтів, яким вдалося уникнути переливання крові (УПК) від вихідного рівня до тижня 25 (після 24 тижнів лікування) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частка пацієнтів з вимірним у центральній лабораторії рівнем ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Частка пацієнтів з різким гемолізом (РГ) від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну від вихідного рівня до тижня 25</li> <li>- Середня зміна втоми, що визначається за допомогою FACIT-Fatigue (Опитувальника функціональної оцінки терапії хронічного захворювання) (для дорослих віком <math>\geq 18</math> років), порівняно з вихідним рівнем до тижня 25</li> <li>- Загальна кількість перелитих одиниць (на основі місцевого еквівалента) еритроцитарної маси до тижня 25</li> </ul> </li> </ul>

- Частка пацієнтів з виміряним у центральній лабораторії рівнем ЛДГ  $\leq 1$  ВМН від вихідного рівня до тижня 25
  - Частка пацієнтів, які досягли рівня гемоглобіну принаймні 10 г/дл без подальшого зниження нижче 9 г/дл за відсутності переливання
  - Частка пацієнтів, які мали СНСЯ від вихідного рівня до тижня 25
  - Середня зміна за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування та загального стану здоров'я/якості життя Опитувальника на 30 запитань з оцінки якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) та вибраних симптомів, пов'язаних із захворюванням (біль у животі, головний біль, задишка, дисфагія, біль у грудях та еректильна дисфункція), з бібліотеки елементів EORTC (для пацієнтів віком  $\geq 18$  років) в порівнянні з вихідним рівнем до тижня 25
  - Середній ступінь задоволеності лікуванням кровалімабом або екулізумабом, що визначається за допомогою Опитувальника ступеня задоволеності лікарським засобом-9 на тижні 25 (для пацієнтів віком  $\geq 18$  років)
  - Частка пацієнтів, які віддали перевагу кровалімабу після переходу з лікування екулізумабом або равулізумабом на тижні 17 (група А) що оцінюється з використанням Анкети для оцінки переваг пацієнтів, розробленої спонсором (для пацієнтів віком  $\geq 12$  років)
- Група С**
- Частка пацієнтів, яким вдалося УПК від вихідного рівня до тижня 25 (після 24 тижнів лікування)
  - Частка пацієнтів з виміряним у центральній лабораторії рівнем ЛДГ  $\leq 1,5$  ВМН від вихідного рівня до тижня 25
  - Частка пацієнтів, які мали РГ від вихідного рівня до тижня 25
  - Частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну від вихідного рівня до тижня 25
  - Середня зміна втоми, що визначається за допомогою FACIT-Fatigue (Опитувальника функціональної оцінки терапії хронічного захворювання) (для дорослих віком  $\geq 18$  років), порівняно з вихідним рівнем до тижня 25
  - Загальна кількість перелитих одиниць (на основі місцевого еквівалента) еритроцитарної маси до тижня 25
  - Частка пацієнтів, які мали СНСЯ від вихідного рівня до тижня 25
  - Середня зміна за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування та загального стану здоров'я/якості життя Опитувальника на 30 запитань з оцінки якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) та вибраних симптомів, пов'язаних із захворюванням (біль у животі, головний біль, задишка, дисфагія, біль у грудях та еректильна дисфункція), з бібліотеки елементів EORTC (для

	<p>пацієнтів віком <math>\geq 18</math> років) в порівнянні з вихідним рівнем до тижня 25</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Середній ступінь задоволеності лікуванням кровалімабом або екулізумабом, що визначається за допомогою Опитувальника ступеня задоволеності лікарським засобом-9 на тижні 25 (для пацієнтів віком <math>\geq 18</math> років)</li> <li>- Частка пацієнтів, які віддали перевагу кровалімабу після переходу з лікування екулізумабом або равалізумабом на тижні 17 (група С) що оцінюється з використанням Анкети для оцінки переваг пацієнтів, розробленої спонсором (для пацієнтів віком <math>\geq 12</math> років)</li> <li>- Середня зміна показника комплексної шкали втоми (КШВ) Опитувальника для оцінки загальної фізичної, емоційної, соціальної та шкільної активності дітей (PedsQLTM), а також шкали фізичного функціонування опитувальника PedsQL Core (для пацієнтів віком 8–17 років) від вихідного рівня до тижня 25.</li> </ul> <p><b>Група В (пацієнти, які переходять на кровалімаб після 24-тижневого періоду основного лікування)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частка пацієнтів, яким вдалося УПК від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом</li> <li>- Частка пацієнтів із вимірним у центральній лабораторії рівнем ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом</li> <li>- Частка пацієнтів із РГ від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом</li> <li>- Частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом</li> <li>- Середня зміна оцінки втоми за шкалою FACIT-Fatigue від першої дози кровалімабу до 24 тижнів лікування кровалімабом.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частота та ступінь тяжкості небажаних явищ, причому тяжкість визначається відповідно до Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ Національного інституту раку США (NCI), версія 5.0 (CTCAE 5.0).</li> <li>- Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня</li> <li>- Зміни результатів цільових клініко-лабораторних досліджень від вихідного рівня</li> <li>- Частота виникнення та тяжкість реакцій у місці введення, інфузійних реакцій, гіперчутливості та інфекцій (включно з менінгококовим менінгітом)</li> <li>- Частота виникнення небажаних явищ, які призвели до відміни прийому досліджуваного препарату</li> <li>- Частота виникнення та тяжкість клінічних проявів утворення комплексу препарат-мішень-препарат (КПМП) у пацієнтів, які перейшли на лікування кровалімабом із лікування екулізумабом або равалізумабом</li> </ul>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Основною ціллю для цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість кровалімабу порівняно з екулізумабом. Первинний аналіз цього дослідження проводився одночасно з первинним аналізом дослідження BO42162 (COMMODORE 2).</p> <p>Усі кінцеві точки безпеки були проаналізовані описово та згруповані за отриманим лікуванням. Дані представлені окремо для рандомізованих груп А і В, а також для нерандомізованої групи С. Для пацієнтів із групи С аналіз безпеки був проведений і представлений за когортами, а також загалом для всіх пацієнтів. Порівняльні зведення з безпеки для рандомізованих груп А і В включають дані лише первинного періоду безпеки. Всі інші аналізи безпеки включають всі наявні дані до моменту ДКЗКД (дата кінця збору клінічних даних).</p> <p>Дані про ФК концентрацію та параметри/біомаркери ФД для кровалімабу та екулізумабу представлені описово.</p> <p>У пацієнтів, які отримували кровалімаб, узагальнено кількість та співвідношення АЛЗ-позитивних пацієнтів та АЛЗ-негативних пацієнтів на вихідному рівні (поширеність на вихідному рівні), а також кількість та співвідношення АЛЗ-позитивних пацієнтів та АЛЗ-негативних пацієнтів після введення препарату (поширеність після вихідного рівня) за групами. Взаємозв'язок між статусом АЛЗ та кінцевими точками безпеки, ефективності, ФК та ФД був проаналізований описово.</p> <p>Усі кінцеві точки ефективності дослідження є пошуковими та аналізуються лише описово, тобто формальне статистичне тестування кінцевих точок ефективності не проводилося. Для всіх кінцевих точок ефективності зведені статистичні дані представлені за групами лікування. Частки представлені з 95% довірчими інтервалами (ДІ). Для аналізу кінцевих точок ефективності, визначених протягом 24-тижневого періоду первинного лікування, були включені лише пацієнти, які отримували лікування протягом щонайменше 24 тижнів. Переліки та зведені аналізи кінцевих точок ефективності за візитами включають усі наявні дані про ефективність аж до ДКЗКД. Відсоткову зміну рівня ЛДГ від вихідного рівня, усереднену за тижні 21, 23 та 25 між групою кровалімабу (група А) та групою екулізумабу (група В), було проаналізовано за допомогою моделі зі змішаними ефектами для повторних вимірювань (МЗЕПВ). Дані контролю гемолізу були проаналізовані за допомогою методу загальних оцінних рівнянь (ЗОР).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p><b>Рандомізовані групи А та В</b></p> <p>Демографічні характеристики загалом були збалансовані між групами рандомізованого лікування кровалімабом та екулізумабом.</p> <p>Середній вік учасників становив 42,0 роки (діапазон: 21–81 рік) у групі кровалімабу та 49,0 років (діапазон: 22–85 років) у групі екулізумабу; більшість пацієнтів були європеїдної раси (кровалімаб: 75,6% та екулізумаб: 72,7%) або монголоїдної раси (кровалімаб: 20,0% та екулізумаб: 15,9%); приблизно половина</p>

пацієнтів були чоловічої статі (кровалімаб: 46,7% та екулізумаб: 50,0%); середня маса тіла на початку лікування становила 80,0 кг (діапазон: 45,2–120,0 кг) та 75,1 кг (діапазон: 47,2–126,4 кг) у групах кровалімабу та екулізумабу відповідно; більшість пацієнтів важили від  $\geq 40$  кг до  $< 100$  кг (кровалімаб: 93,2% та екулізумаб: 90,5%).

Медіана часу від встановлення діагнозу ПНГ до включення в дослідження була коротшою в групі кровалімабу (6,3 року [діапазон: 0,0–26,8 року]), ніж у групі екулізумабу (10,4 року [діапазон: 0,8–28,0 року]).

#### **Пацієнти з групи В, які міняли лікування**

Очікувалося, що демографічні дані пацієнтів залишаться незмінними порівняно з вихідним рівнем, і тому повторний аналіз не проводився.

#### **Нерандомізована група С**

Демографічні характеристики в попередній когорті равулізумабу були такими:

- Середній вік учасників становив 45,0 років (діапазон: 27–70); більшість пацієнтів були чоловічої статі (57,1%, 12 пацієнтів), монголоїдної раси (52,4%, 11 пацієнтів) або європеїдної раси (42,9%, 9 пацієнтів); середня вага становила 69,5 кг (діапазон: 46,0–91,0 кг).

- Медіана часу від встановлення діагнозу ПНГ до включення в дослідження становила 9,6 місяця (діапазон: 0,6–50,3 років).

Демографічні характеристики в когорті високих доз екулізумабу були такими:

- Середній вік учасників становив 32,0 років (діапазон: 20–58); більшість пацієнтів були жіночої статі (60,0%, 6 пацієнтів) і європеїдної раси (60,0%, 6 пацієнтів); середня вага становила 66,0 кг (діапазон: 48,1–82,0 кг).

- Медіана часу від встановлення діагнозу ПНГ до включення в дослідження становила 6,5 місяця (діапазон: 0,8–27,1 років).

Демографічні характеристики в когорті поліморфізму С5 були такими:

- Середній вік учасників становив 58,0 років (діапазон: 38–80); більшість пацієнтів були жіночої статі (66,7%, 4 пацієнти) і всі були монголоїдної раси (100,0%, 6 пацієнтів); середня вага становила 66,2 кг (діапазон: 44,0–89,2 кг).

- У когорті поліморфізму С5 медіана часу від встановлення діагнозу ПНГ до включення в дослідження становила 5,8 року (діапазон: 0,1–13,0 років).

У педіатричну когорту було включено 1 пацієнта віком  $> 12$  років з вихідною масою тіла  $> 40$  кг приблизно за 2 тижні до ДКЗКД первинного аналізу.

20. Результати ефективності

**Результати пошукових показників ефективності**

Результати пошукових кінцевих точок ефективності в рандомізованих групах виявили клінічну користь лікування кровалімабом у пацієнтів із ПНГ, які перейшли з лікування екулізумабом (див. Таблицю):

- Кровалімаб та екулізумаб показали схожі результати ефективності щодо контролю гемолізу (визначеного як виміряний у центральній лабораторії рівень ЛДГ  $\leq 1,5$  ВМН від вихідного рівня до тижня 25), уникнення переливання крові (від вихідного рівня до тижня 25) та РГ (від вихідного рівня до тижня 25).

- Частка пацієнтів, які досягли стабілізації рівня гемоглобіну, була чисельно вищою в групі екулізумабу порівняно з групою кровалімабу. Однак не було знайдено жодного значущого пояснення цієї різниці, враховуючи, що різниця стосувалася лише 3 пацієнтів.

- Скоригована середня зміна від вихідного рівня до тижня 25 за шкалою FACIT-Fatigue була позитивною в групі кровалімабу та негативною в групі екулізумабу і була порівнянною між групами кровалімабу та екулізумабу.

У пацієнтів із групи В, які міняли лікування, що перейшли з екулізумабу на кровалімаб, контроль захворювання зберігався між базовим рівнем та тижнем 25 переходу, про що свідчили показники контролю гемолізу, уникнення переливання крові, РГ, стабілізації рівня гемоглобіну та кінцеві точки ефективності за шкалою FACIT-Fatigue.

Як у когорті попереднього переходу на равулізумаб, так і в когорті попереднього переходу на високі дози екулізумабу більшість пацієнтів зберігали контроль гемолізу (рівень ЛДГ  $\leq 1,5$  ВМН) від початкового рівня до тижня 25.

Результати для бінарних кінцевих точок ефективності УПК, стабілізації рівня гемоглобіну та РГ є чутливими в контексті невеликих розмірів вибірок цих когорт з огляду на численні клінічні фактори, які можуть впливати на їхні показники, що обмежує можливість зробити достовірні висновки в цих невеликих когортах. Єдиний пацієнт у педіатричній когорті був зареєстрований лише приблизно за 2 тижні до проведення первинного аналізу ДКЗКД, тому дані про ефективність для цього пацієнта обмежені та не описані в цьому документі.

*Таблиця. Огляд результатів пошукових кінцевих точок ефективності (24-тижнева оцінка ефективності в оцінюваній популяції)*

	Екулізума б N = 37	Кровалім аб N = 39
--	--------------------------	--------------------------

**Комбіновані первинні пошукові кінцеві точки ефективності**

Середня частка пацієнтів із контролем гемолізу від вихідного рівня до тижня 25

Середня частка пацієнтів, які досягли контрольованого гемолізу (вимірний у центральній лабораторії рівень ЛДГ $\leq 1,5$ ВМН) (95% ДІ)	93,7% (87,26; 97,04)	92,9% (86,62; 96,39)
Співвідношення шансів (95 % ДІ)	0,88 (0,28; 2,77)	
Частка пацієнтів, які мали УПК від вихідного рівня до тижня 25	29 (78,4%)	31 (71,5%)
Пацієнти, які мали УПК, n (%)		
Зважена різниця між частками, % (95% ДІ)	1,8 (-16,67; 19,94)	
Частка пацієнтів, які мали РГ від вихідного рівня до тижня 25		
Пацієнти, які мали хоча б один РГ, n (%)	5 (13,5%)	4 (10,3%)
Зважена різниця між частками (95% ДІ)	-3,5 (-19,20; 11,68)	
Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну від вихідного рівня до тижня 25		
Пацієнти зі стабілізованим рівнем гемоглобіну n (%)	26 (70,3%)	23 (59,0%)
Зважена різниця між частками (95% ДІ)	-10,8 (-30,84; 10,39)	
Скоригована середня зміна від початкового рівня до тижня 25 за шкалою FACIT-Fatigue		
Скоригована середня зміна (СІ)	-2,61 (1,37)	1,09 (1,29)
Різниця в середній абсолютній зміні (95 % ДІ)	3,71 (0,05; 7,36)	
<b>Результати фармакокінетичних досліджень</b>		
У пацієнтів з ПНГ, які змінили лікування, рівні експозиції кровалімабу досягли плато на тижні 9, що свідчить про досягнення стабільного стану. Рівні експозиції залишалися стабільними протягом усього періоду лікування.		
Концентрації кровалімабу перевищували поріг повного пригнічення активності термінального комплементу (~100 мкг/мл) у 93% (41 із 44) та 97% (34 з 35) пацієнтів у групі А кровалімабу та у групі В пацієнтів, які міняли лікування, відповідно. У групі С концентрації кровалімабу перевищували 100 мкг/мл у 81% (17 із 21) пацієнтів, які раніше отримували равулізумаб, у 100% (10 із 10) пацієнтів, які раніше отримували високі дози екулізумабу, та у 83% (5 із 6) пацієнтів із поліморфізмом С5.		

	<p>Схожі профілі ФК кровалімабу спостерігалися у пацієнтів з групи А та групи В, які змінили лікування, і групи С після переходу з попереднього лікування равулізумабом, попереднього лікування високими дозами екулізумабу чи з поліморфізмом С5.</p> <p><b>Результати фармакодинаміки/біомаркерів</b></p> <p>Фармакодинамічні профілі демонструють стійке пригнічення активності термінального комплексу у пацієнтів, які переходять з екулізумабу чи равулізумабу на кровалімаб.</p> <p>У пацієнтів із ПНГ, які перейшли на лікування кровалімабом, концентрації вільного С5 знижувалися до дуже низьких рівнів (середні рівні &lt; 0,0001 г/л), починаючи з тижня 2 лікування кровалімабом. Ці низькі рівні зазвичай зберігалися протягом усього періоду лікування, що свідчить про повне пригнічення активності термінального комплексу.</p> <p>У пацієнтів із ПНГ, які переходили з екулізумабу на равулізумаб, загальний рівень С5 знижувався після переходу на кровалімаб. Загальний рівень С5 досягав нового плато приблизно на тижні 4 лікування у пацієнтів, які перейшли на екулізумаб, і приблизно на тижні 17 у пацієнтів, які перейшли на равулізумаб. Різницю можна пояснити технологією рециркуляції кровалімабу (SMART IG). Кровалімаб рециркулюється як вільне моноклональне антитіло, що призводить до швидкого метаболізму С5 у плазмі, а отже, до зниження загальної концентрації С5 порівняно з екулізумабом або равулізумабом.</p> <p>У пацієнтів із ПНГ, які перейшли на лікування кровалімабом, активність термінального комплексу СН50 (виміряна за допомогою ІЛА) зазвичай підтримувалася на низькому рівні (близько чи нижче межі кількісного визначення [тобто &lt; 10 Од/мл] протягом усього періоду лікування кровалімабом, що свідчить про повне пригнічення активності термінального комплексу.</p> <p>КПМП спостерігалися у всіх пацієнтів, які переходили з екулізумабу на кровалімаб. Профілі КПМП у часі показали, що найбільші КПМП (фракції 1–4) виводилися до тижня 9 лікування. У пацієнтів, які раніше отримували равулізумаб, наявність фракцій 1–4 спостерігалася довше (порівняно з пацієнтами, які раніше отримували екулізумаб або високі дози екулізумабу) і почала зменшуватися з тижня 21.</p>
21. Результати безпеки	<p>У первинному періоді безпеки загальні результати з безпеки вказували на те, що кровалімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ, які переходили з екулізумабу на кровалімаб. Загальний профіль безпеки відповідав очікуваному для інгібітора С5, за винятком нещодавно виявленого ризику реакцій гіперчутливості III типу, які виникають лише у пацієнтів, які переходять з кровалімабу на інший інгібітор С5.</p> <p>Деякі параметри безпеки мали вищу частоту виникнення в групі кровалімабу порівняно з групою екулізумабу. Однак події, які лежать в основі цього дисбалансу, або відображали ризики, унікальні для групи кровалімабу (гіперчутливість III типу та</p>

реакції, пов'язані з ін'єкціями), або мали меншу ймовірність виникнення у групі екулізумабу, оскільки пацієнти на початку дослідження були стабілізовані на лікуванні екулізумабом (ІР (інфузійні реакції)), або стосувалися широкого набору бажаних термінів (БТ), які не вказують на специфічну проблему з безпеки, пов'язану з кровалімабом.

Нижче наведено основні дані з безпеки у пацієнтів, рандомізованих у групі кровалімабу (N = 44 пацієнти) та екулізумабу (N = 42 пацієнти):

- Частка пацієнтів із принаймні одним НЯ у групі кровалімабу (77,3%) була вищою, ніж у групі екулізумабу (66,7%). Ця різниця була зумовлена явищами гіперчутливості III типу, реакціями, пов'язаними з ін'єкціями, та ІР. Випадки гіперчутливості III типу очікувалися лише у групі кровалімабу через те, що кровалімаб та екулізумаб зв'язуються з різними епітопами на C5, і коли обидва препарати присутні в кровообігу, можуть утворюватися комплекси препарат-мішень-препарат (КПМП). Тому пацієнти, які перейшли з екулізумабу на кровалімаб, мають ризик розвитку КПМП-асоційованих реакцій гіперчутливості III типу. Також очікувалося, що реакції, пов'язані з ін'єкціями, виникатимуть лише у групі кровалімабу через те, що підшкірне введення є унікальним для кровалімабу. Крім того, в групі екулізумабу частота виникнення реакцій, пов'язаних із ін'єкціями, була нижчою, оскільки стан пацієнтів був стабілізований до включення в дослідження.

- Найчастішим НЯ за БТ у рандомізованій вибірці для аналізу безпеки був COVID-19 — 13,6% пацієнтів у групі кровалімабу та 16,7% пацієнтів у групі екулізумабу. Найчастішими НЯ за БТ у групі кровалімабу були імунокомплексна реакція III типу (15,9%) та пірексія (15,9%), а у групі екулізумабу — COVID-19 (16,7%), грип (7,1%) та інфекція сечовивідних шляхів (7,1%).

- Більшість таких НЯ були 1–2 ступеня тяжкості. Частка пацієнтів із принаймні одним НЯ 3–5 ступеня в групі кровалімабу (18,2%) була вищою порівняно з групою екулізумабу (2,4%). Більша частка випадків НЯ 3–5 ступеня в групі кровалімабу не була зумовлена відомими ризиками, пов'язаними з кровалімабом, і більшість випадків траплялися в поодиноких пацієнтів у різних БТ без закономірностей, які би вказували на проблеми з безпекою, пов'язані з кровалімабом.

- Частка пацієнтів з НЯ, пов'язаними з лікуванням, у групі кровалімабу (31,8%) була вищою порівняно з групою екулізумабу (0 пацієнтів). Ця різниця була зумовлена БТ — імунокомплексними реакціями III типу та реакціями, пов'язаними з ін'єкціями, які можуть виникати лише у групі кровалімабу, а також ІР, які частіше виникають у групі кровалімабу, оскільки пацієнти, які отримували екулізумаб, були стабілізовані на лікуванні до початку дослідження.

- Протягом первинного періоду безпеки не повідомлялося про випадки смерті.

Після закінчення первинного періоду безпеки до ДКЗКД у групі кровалімабу був зареєстрований один не пов'язаний із лікуванням випадок смерті від колоректального раку.

- У групі кровалімабу більша частка пацієнтів мала СНЯ (13,6%) порівняно з групою екулізумабу (2,4%). У групі кровалімабу найчастішими СНЯ за СОК були інфекції та інвазії (6,8%). Очевидної закономірності у виявлених небажаних явищах не спостерігалось, і жодне з них не було пов'язане з прийомом кровалімабу чи екулізумабу, на думку дослідника.

- У жодного пацієнта не виникли НЯ, які призвели б до відміни кровалімабу чи екулізумабу.

У одного пацієнта (2,3%) у групі кровалімабу виникло НЯ, що призвело до переривання прийому препарату. У жодного пацієнта в групі екулізумабу не було НЯ, які призвели б до зміни дозування/переривання прийому препарату.

- Реакції в місці ін'єкції виникали лише у групі кровалімабу (9,1%), але не у групі екулізумабу, оскільки підшкірний шлях введення є унікальним для групи кровалімабу.

- Інфузійні реакції виникали лише в групі кровалімабу (13,6%), але не в групі екулізумабу, оскільки в групі екулізумабу була менша ймовірність виникнення інфузійних реакцій через те, що пацієнти, які розпочинали дослідження, були стабілізовані на лікуванні екулізумабом.

- У групі кровалімабу (40,9%) та групі екулізумабу (35,7%) інфекції виникли в однакової частки пацієнтів, а випадків менінгококового менінгіту в обох групах не було зафіксовано.

- У групі кровалімабу у 9,1% пацієнтів спостерігалися реакції гіперчутливості, відмінні від реакцій гіперчутливості III типу. Жоден пацієнт, який отримував екулізумаб, не повідомляв про реакції гіперчутливості, відмінні від реакцій гіперчутливості III типу.

- У групі кровалімабу у 15,9% пацієнтів виникло НЯОІ (небажане явище, що становить особливий інтерес) — реакція гіперчутливості III типу. У жодного пацієнта в групі екулізумабу не було реакцій гіперчутливості III типу, оскільки реакції гіперчутливості III типу очікувалися лише у пацієнтів, які перейшли з екулізумабу на кровалімаб і мають ризик розвитку КППП-асоційованих реакцій гіперчутливості III типу. Не повідомлялося про випадки НЯОІ, пов'язані з відхиленнями від норми показників функції печінки та підозрою на передачу збудника інфекції досліджуваним препаратом.

- Більшість виражених лабораторних відхилень, про які найчастіше повідомлялося, були пов'язані з основним захворюванням, а більшість змін лабораторних показників порівняно з вихідним рівнем були відхиленнями 1-го або 2-го ступеня від вихідного рівня.

- Загалом, в обох групах лікування не спостерігалось клінічно значущих змін показників життєдіяльності та ЕКГ порівняно з вихідним рівнем.

Нижче наведено основні дані з безпеки для **35 пацієнтів з групи В, які міняли лікування**, включених у період безпеки кровалімабу:

- Загалом, 85,7% пацієнтів перенесли принаймні одне НЯ.
- Більшість НЯ були 1–2 ступеня тяжкості, а 25,7% пацієнтів перенесли принаймні одне НЯ 3–5 ступеня тяжкості.
- Частка пацієнтів, у яких виникли НЯ, пов'язані з лікуванням, становила 45,7%.
- Про випадки смерті не повідомлялося.
- Частка пацієнтів, у яких виникло принаймні одне СНЯ, становила 11,4%, причому 1 СНЯ — імунокомплексна реакція III типу- призвело до відміни лікування, що дослідник вважав пов'язаним із досліджуваним лікуванням.
- В одного (2,9%) пацієнта виникло НЯ, що призвело до відміни лікування, і в жодного пацієнта не виникло НЯ, що призвело до зміни дозування чи переривання лікування.
- Окремі НЯ у вигляді реакцій у місці введення, IP, інфекцій та реакцій гіперчутливості, окрім реакцій гіперчутливості III типу, спостерігалися у 14,3%, 11,4%, 48,6% та 14,3% пацієнтів відповідно. Випадків менінгококового менінгіту не було.
- Загалом, у 22,9% пацієнтів виникло НЯОІ — реакція гіперчутливості III типу.

Не повідомлялося про випадки НЯОІ, пов'язані з відхиленнями від норми показників функції печінки чи підозрою на передачу збудника інфекції досліджуваним препаратом.

- Більшість виражених лабораторних відхилень, про які найчастіше повідомлялося, були пов'язані з основним захворюванням, а більшість змін лабораторних показників порівняно з вихідним рівнем були відхиленнями 1-го або 2-го ступеня.
- Щодо показників життєдіяльності та ЕКГ не було виявлено жодних клінічно значущих змін порівняно з вихідним рівнем при зміні лікування.

Загалом, результати з безпеки в групі С показали, що кровалімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ у різних когортах. Через невелику кількість пацієнтів у кожній когорті в групі С результати з безпеки слід інтерпретувати з обережністю.

Основні висновки щодо безпеки такі:

- Загалом у 85,7% (18 із 21) пацієнтів у когорті попереднього лікування раваліумабом, 100% (10 із 10) пацієнтів у когорті попереднього лікування високими дозами екуліумабу та 83,3% (5 із 6) пацієнтів у когорті поліморфізму С5 виникло щонайменше одне НЯ. У єдиного пацієнта з педіатричної когорти (включеного приблизно за 2 тижні до ДКЗКД) не було жодного НЯ.
- Загалом у 42,9% (9 із 21) пацієнтів у когорті попереднього лікування раваліумабом, 30,0% (3 з 10) пацієнтів у когорті попереднього лікування високими дозами екуліумабу та 33,3% (2 з 6) пацієнтів у когорті поліморфізму С5 виникло щонайменше одне НЯ 3-5 ступеня, причому всі вони були подіями 3 ступеня.

- У 47,6% (10 із 21) пацієнтів у когорті попереднього лікування равулізумабом, 30,0% (3 з 10) пацієнтів у когорті попереднього лікування високими дозами екулізумабу та 33,3% (2 з 6) пацієнтів у когорті поліморфізму С5 виникло принаймні одне НЯ, пов'язане з лікуванням.

- Про випадки смерті не повідомлялося.

- У 33,3% (7 із 21) пацієнтів у когорті попереднього лікування равулізумабом і 20,0% (2 з 10) пацієнтів у когорті попереднього лікування високими дозами екулізумабу спостерігалось щонайменше одне СНЯ. У жодного пацієнта в групі з поліморфізмом С5 не спостерігалось СНЯ. У когорті попереднього лікування равулізумабом у 14,3% (3 з 21) пацієнтів виникло пов'язане з лікуванням СНЯ, а в когорті попереднього лікування високими дозами екулізумабу в одного пацієнта (10,0%) виникло пов'язане з лікуванням СНЯ.

- У одного пацієнта (4,8%) в попередній групі равулізумабу розвинулося НЯ 3-го ступеня — сепсис, що призвело до відміни лікування. У двох пацієнтів (9,5%) у когорті попереднього лікування равулізумабом, одного пацієнта (10,0%) в когорті попереднього лікування високими дозами екулізумабу та одного пацієнта (16,7%) в когорті поліморфізму С5 виникли НЯ, що призвели до зміни дозування/переривання лікування.

- Окремі НЯ у вигляді реакцій у місці введення, ІР та реакцій гіперчутливості, відмінних від реакцій гіперчутливості типу ІІІ, спостерігалися в невеликій кількості пацієнтів у різних когортах. Інфекції спостерігалися у 42,9% (9 пацієнтів), 50,0% (5 пацієнтів) та 50,0% (3 пацієнтів) у когортах попереднього лікування равулізумабом, попереднього лікування високими дозами екулізумабу та поліморфізму С5 відповідно. Випадків менінгококового менінгіту в усіх когортах групи С не було.

- Загалом у 23,8% (5 із 21) пацієнтів у когорті попереднього лікування равулізумабом та у 20,0% (2 з 10) пацієнтів у когорті попереднього лікування високими дозами екулізумабу спостерігався щонайменше один випадок НЯОІ — випадок гіперчутливості ІІІ типу. Не повідомлялося про випадки НЯОІ, пов'язані з відхиленнями від норми показників функції печінки та підозрою на передачу збудника інфекції досліджуванним препаратом.

- Більшість виражених лабораторних відхилень, про які найчастіше повідомлялося, були пов'язані з основним захворюванням, а більшість змін лабораторних показників порівняно з вихідним рівнем були відхиленнями 1-го або 2-го ступеня від вихідного рівня.

- Загалом, у всіх когортах групи С не спостерігалось клінічно значущих змін життєвих показників та ЕКГ порівняно з вихідним рівнем у всіх когортах.

#### **Результати імуногенності**

Базові АЛЗ спостерігалися у 1 (2,3%) пацієнта з групи А. АЛЗ не спостерігалися при переході на новий препарат у пацієнтів з групи

	<p>В, які міняли лікування, а також у пацієнтів з усіх когорт групи С на вихідному рівні.</p> <p>АЛЗ, які виникли внаслідок лікування, були виявлені у 6 пацієнтів (13,6%) та 4 пацієнтів (11,4%) у групі А та групі В після зміни лікування відповідно. У групі С АЛЗ, які виникли внаслідок лікування, спостерігалися у 6 (28,6%), 1 (10,0%) та 3 (50,0%) пацієнтів, які раніше отримували равулізумаб, високі дози екулізумабу та пацієнтів із поліморфізмом С5, відповідно.</p> <p>Загалом у АЛЗ-позитивних пацієнтів концентрація кровалімабу в сироватці крові дещо нижча, ніж у АЛЗ-негативних пацієнтів. Однак середні концентрації перевищували 100 мкг/мл (поріг пригнічення активності термінального комплементу) як у АЛЗ-позитивних, так і в АЛЗ-негативних пацієнтів. Крім того, середні профілі часу вільного С5, СН50 та ЛДГ показали, що немає загальних відмінностей між АЛЗ-позитивними та АЛЗ-негативними пацієнтами.</p> <p>У 8 АЛЗ-позитивних пацієнтів спостерігалася часткова чи повна втрата експозиції кровалімабу (&lt; 100 мкг/мл); серед них у 4 пацієнтів спостерігалася втрата фармакологічної активності. У трьох із цих 4 пацієнтів було встановлено втрату клінічної відповіді (за показником ЛДГ), однак у решти пацієнтів не спостерігалася втрати ефективності протягом періоду оцінки (до ДКЗКД). За винятком цих 4 пацієнтів, немає жодних доказів відмінностей у маркерах ФД та ефективності між АЛЗ-позитивними та АЛЗ-негативними пацієнтами.</p> <p>Загальний профіль безпеки загалом був однаковим для АЛЗ-позитивних та АЛЗ-негативних пацієнтів. Доказів клінічного впливу статусу АЛЗ на профіль безпеки кровалімабу не було отримано.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Кровалімаб підтримував контроль захворювання у пацієнтів з ПНГ, які переходили з інших інгібіторів комплементу, що підтверджувалося збереженням контролю гемолізу (визначеного як виміряний у центральній лабораторії рівень ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН), гематологічними перевагами, відображеними у показниках УПК, загалом низькою кількістю випадків РГ та стабілізацією втомлюваності, про яку повідомляли пацієнти, після вихідного рівня</p> <p>Загальний профіль безпеки кровалімабу відповідав очікуваному для інгібітора С5, за винятком нещодавно виявленого ризику реакцій гіперчутливості III типу, які виникають лише у пацієнтів, які переходять з кровалімабу на інший інгібітор С5. Результати з безпеки показали, що кровалімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ, які переходили з екулізумабу та равулізумабу.</p> <p>Концентрації кровалімабу перевищували поріг повного пригнічення активності термінального комплементу (~100 мкг/мл) у 92,3% пацієнтів, які отримували лікування, що зумовлювало повне та стійке пригнічення активності термінального комплементу в пацієнтів, які переходили з екулізумабу чи равулізумабу на кровалімаб. Загалом, позитивні</p>

АЛЗ не призвели до клінічно значущого впливу на ФК, ФД, ефективність і безпеку; однак у 4 пацієнтів з АЛЗ, які виникли під час лікування, втрата фармакологічної активності збіглася зі втратою експозиції та мала різний вплив на клінічну відповідь.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

**Головач Ігор Євгенійович**

(ПІБ)

### Звіт про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ПАСКАЙ® (PIASKY®)</b>
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Адаптивне дослідження фази I/II для оцінки безпеки, ефективності, фармакокінетики та фармакодинаміки RO7112689 у здорових добровольців та пацієнтів із пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ). Номер протоколу дослідження: ВР39144 (COMPOSER). <i>Примітка. Цей документ містить дані з Первинного звіту про клінічне дослідження (березень 2021 року) та Оновленого звіту про клінічне дослідження (квітень 2022 року).</i>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I/II
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 14 листопада 2016 р. Припинення збору даних для первинного аналізу: 29 січня 2020 р. Припинення збору даних для оновленого аналізу: 01 листопада 2021 р. Дослідження досі триває
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія (5), Німеччина (3), Угорщина (2), Корея (2), Франція (1), Італія (1) та Нідерланди (1).
9. Кількість досліджуваних	<b>запланована:</b> приблизно 25 ЗД та 34 пацієнти з ПНГ (6 пацієнтів у Частині 2, 18 пацієнтів у Частині 3 та 10–15 пацієнтів у Частині 4). <b>фактична:</b> всього було залучено 15 ЗД (по 5 у кожній когорті) та 44 пацієнти з ПНГ (10 пацієнтів у Частині 2, 19 пацієнтів у Частині 3 та 15 пацієнтів у Частині 4).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основні цілі</b> - Оцінити безпеку та переносимість разових доз кровалімабу у ЗД протягом 13 тижнів - Безпека та переносимість кровалімабу загальною тривалістю 20 тижнів у пацієнтів із ПНГ, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів із ПНГ, які переходять на лікування кровалімабом - ФД вплив багаторазових доз кровалімабу на активність комплементу в пацієнтів із ПНГ на основі таких показників результатів:

- Загальна та цільова концентрація активного С5
- Лізис ex vivo в сироватці крові (вимірювання активності термінального комплементу)

#### **Вторинні цілі**

- Охарактеризувати ФД одноразової дози кровалімабу на активність комплементу та інші пов'язані з ним біомаркери у ЗД на основі таких кінцевих показників:

- Лізис ліпосом ex vivo в сироватці крові (вимірювання активності термінального комплементу)

- Рівень ЛДГ у сироватці крові

- Загальна та цільова концентрація активного С5

- Описати профіль ФК кровалімабу при однократному прийомі кровалімабу у ЗД: площа під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу, екстрапольована до нескінченності ( $AUC_{inf}$ ), площа під профілем концентрації в сироватці крові від часу 0 до часу t ( $AUC_{0-t}$ ), площа під профілем концентрації в сироватці крові від часу в межах інтервалу дозування ( $AUC_{tau}$ ), мінімальна спостережувана концентрація ( $C_{min}$ ), максимальна спостережувана концентрація ( $C_{max}$ ),  $T_{max}$ , загальний кліренс (CL) після в/в введення та уявний кліренс (CL/F) після п/ш введення, об'єм розподілу в стаціонарних умовах ( $V_{ss}$ ) уявний об'єм розподілу (V/F) після п/ш введення, k: константа швидкості термінальної елімінації, період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ), коефіцієнт накопичення

- Дослідити взаємозв'язок ФК/ФД багаторазових доз кровалімабу з активністю комплементу у пацієнтів із ПНГ. Кінцеві показники: інші пошукові біомаркери, включаючи маркери систем комплементу та маркери внутрішньо- та позасудинного гемолізу (наприклад, компоненти комплементу C4, C3a, C3d на еритроцитах та комплекс sC5b-9), можуть бути виміряні у зразках крові.

- Оцінити імуногенність кровалімабу у ЗД та пацієнтів із ПНГ на основі частоти виникнення АЛЗ

- Охарактеризувати залежність «експозиція-відповідь» кровалімабу після різних режимів п/ш введення препарату (частина 1 ЗД та частина 3 пацієнтів із ПНГ), що визначить біодоступність п/ш введення

- Описати властивості ФК багаторазового введення кровалімабу в «наївних» пацієнтів із ПНГ та пацієнтів із ПНГ, які переходять на лікування кровалімабом:  $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{tau}$ ,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , CL після в/в та CL/F після п/ш введення,  $V_{ss}$  V/F після п/ш введення, k: константа швидкості термінальної елімінації,  $t_{1/2}$ , коефіцієнт накопичення

- Охарактеризувати інші ФД ефекти кровалімабу (тобто, окрім впливу на активність комплементу) у пацієнтів із ПНГ, спираючись на рівень ЛДГ в сироватці крові

Цілі дослідження, які стосуються **Оновленого ЗКВ**, такі:

	<p><b>Основні цілі</b> Оцінити довгострокову безпеку та імуногенність кровалімабу протягом тривалого періоду лікування до 5 років.</p> <p><b>Вторинні цілі</b> Оцінити довгострокову ФК та ФД кровалімабу протягом тривалого періоду лікування до 5 років на основі наступних кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Мінімальна спостережувана концентрація (<math>C_{min}</math>)</li> <li>- Вимірювання активності термінального комплекменту в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу на ліпосомах <i>ex vivo</i></li> <li>- Рівень ЛДГ у сироватці крові</li> <li>- Концентрація загального та вільного C5</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження ВР39144 — це перше дослідження препарату за участю людини, що складається з чотирьох послідовних частин та відкритого розширеного дослідження (ВРД), призначене для оцінки безпеки та переносимості, фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) кровалімабу у здорових добровольців (Частина 1) та у пацієнтів із ПНГ (Частини 2, 3 та 4 та ВРД).</p> <p>Частина 1 була рандомізованим, сліпим, адаптивним, плацебо-контрольованим дослідженням у паралельних групах за участю здорових добровольців (ЗД). Дослідження мало адаптивний дизайн із постійною оцінкою наявних даних з безпеки, переносимості, ФК та ФД перед початком прийому наступної дози.</p> <p>Частина 2 — це відкрите, глобальне, багаточентрове дослідження багаторазових доз із внутрішньоіндивідуальним підвищенням дози у пацієнтів із ПНГ, які не отримували лікування.</p> <p>Частина 3 — це відкрите, глобальне, багаточентрове дослідження багаторазових доз за участю пацієнтів з ПНГ, які перейшли з екулізумабу.</p> <p>Частина 4 — це відкрите, глобальне, багаточентрове дослідження з двома паралельними групами за участю пацієнтів із ПНГ.</p> <p>Первинний аналіз був проведений після того, як останній пацієнт з усіх частин дослідження завершив первинний період лікування, який тривав від вихідного рівня до тижня 20. Наразі дослідження ВР39144 триває в періоді ВРД.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Цільовим показанням для кровалімабу є пацієнти із ПНГ.</p> <p>У частині 1 дослідження взяли участь здорові добровольці чоловічої статі віком від 21 до 55 років включно.</p> <p>У частині 2 дослідження брали участь дорослі пацієнти чоловічої та жіночої статі з ПНГ віком від 18 до 75 років. Пацієнти повинні були не отримувати лікування раніше (включаючи пацієнтів із однією гетерозиготною мутацією C5) і бути кандидатами на лікування інгібіторами комплекменту.</p> <p>У частину 3 були включені дорослі пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 75 років із ПНГ, які раніше отримували екулізумаб.</p>

	<p>У частину 4 були включені пацієнти чоловічої та жіночої статі з ПНГ віком від 18 до 75 років, які раніше не отримували лікування або отримували лікування екулізумабом.</p> <p>Пацієнти, які пройшли 20 тижнів лікування та отримали користь, мали можливість вступити у ВРД.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Кровалімаб</b></p> <p>Частина 1 ЗД отримували або одноразову дозу 75/125 мг кровалімабу чи плацебо шляхом внутрішньовенної інфузії, або одноразову дозу 100 мг кровалімабу чи плацебо шляхом підшкірної ін'єкції.</p> <p>Частина 2 пацієнтів отримувала 3 зростаючі дози внутрішньовенно з наступним п/ш введенням 1 раз/тиждень. Рівні доз становили 375 мг в/в у день 1, 500 мг в/в у день 8, 1000 мг в/в у день 22 і 170 мг п/ш 1 раз/тиждень, починаючи з дня 36.</p> <p>Частина 3 пацієнтів отримувала навантажувальну дозу 1000 мг в/в.</p> <p>Пацієнти, рандомізовані в групу А, спочатку отримували 680 мг кровалімабу п/ш 1 раз/4 тижні; однак після спостереження можливих НЯ, пов'язаних із КППП, у перших 2 пацієнтів у цій групі дозування в групі А було змінено на 8 доз п/ш по 170 мг 1 раз/4 тижні, починаючи з дня 8, з подальшим введенням 680 мг 1 раз/4 тижні, починаючи з дня 64. Пацієнти, рандомізовані в групу В, отримували 340 мг п/ш 1 раз/2 тижні, починаючи з дня 8. Пацієнти, рандомізовані в групу С, отримували 170 мг п/ш 1 раз/тиждень, починаючи з дня 8.</p> <p>Частина 4 пацієнтів отримала навантажувальну дозу 1000 мг в/в у день 1, а потім 340 мг п/ш у дні 2, 8, 15 і 22. Починаючи з дня 29 пацієнти отримували 680 мг п/ш 1 раз/4 тижні.</p> <p>Пацієнти, зараховані у ВРД з Части 2, 3 і 4 дослідження, спочатку залишалися на раніше призначеній схемі лікування кровалімабом. Зі впровадженням багаторівневого графіка дозування за масою тіла всі пацієнти у ВРД, які на той момент не отримували дозування кровалімабу 1 раз/4 тижні, повинні були перейти на режим дозування 1 раз/4 тижні. Пацієнти отримували або 680 мг п/ш 1 раз/4 тижні (маса тіла <math>\geq 40</math> кг до <math>&lt; 100</math> кг), або 1020 мг п/ш 1 раз/4 тижні (маса тіла <math>\geq 100</math> кг).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо</p> <p>Частина 1 ЗД отримували або одноразову дозу 75/125 мг кровалімабу чи плацебо шляхом внутрішньовенної інфузії, або одноразову дозу 100 мг кровалімабу чи плацебо шляхом підшкірної ін'єкції.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><b>Частина 1</b></p> <p>Зазвичай протягом 28 днів (або 5-кратного періоду напіввиведення супутнього лікарського засобу, залежно від того, що тривало довше) до початку прийому досліджуваного препарату та до наступного візиту подальшого спостереження заборонено приймати будь-які супутні лікарські засоби, крім зазначених у протоколі (включаючи, наприклад, рецептурні</p>

	<p>препарати, безрецептурні препарати, рослинні препарати, харчові добавки, енергетичні напої та дієтичні добавки). Це стосується лікарських засобів для лікування НЯ, якщо тільки обґрунтування виключення супутнього лікарського засобу не було обговорено та чітко задокументовано між дослідником, монітором із питань охорони здоров'я та безпеки та клінічним фармакологом компанії «Рош».</p> <p><b>Частини 2, 3 і 4 та ВРД</b></p> <p>Окрім досліджуваного лікування, пацієнти можуть одночасно продовжувати отримувати імуносупресивну терапію (за винятком ВВІГ та азатиоприну), кортикостероїди, препарати заліза, фолієву кислоту (за винятком еритроцитостимулюючих засобів, таких як еритропоетин). Пацієнти можуть отримувати інші супутні препарати після обговорення з медичним спостерігачем.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Пошукові цілі ефективності:</b></p> <p>Оцінити ефективність, результати за повідомленнями пацієнтів та задоволеність лікуванням кровалімабом у «наївних» пацієнтів із ПНГ та пацієнтів із ПНГ, які переходять на лікування кровалімабом протягом 20 тижнів (кінцеві точки представлені в пункті «Критерії оцінки ефективності»).</p> <p>Кінцеві точки ефективності є такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна рівня ЛДГ</li> <li>- Зміна рівня вільного гемоглобіну</li> <li>- Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну була визначена як частка, яка unikнула зниження до <math>\geq 2</math> г/дл від вихідного рівня за відсутності трансфузії з вихідного рівня до тижня 20.</li> <li>- Зміна рівня втоми за опитувальником FACIT-Fatigue.</li> <li>- Зміна якості життя, зумовленої станом здоров'я, виміряна за допомогою опитувальника QLQ-C30 організації EORTC</li> <li>- Порівняння задоволеності пацієнтів лікуванням між в/в та п/ш способами введення</li> <li>- Кількість перелитих еритроцитарних мас на одного пацієнта</li> <li>- Щомісячна кількість переливань еритроцитарної маси на одного пацієнта</li> <li>- Частка пацієнтів, які не потребують переливання крові</li> <li>- Річний показник unikнення переливання на одного пацієнта.</li> <li>- Частка пацієнтів, яким було проведено переливання еритроцитарної маси</li> <li>- Час до (1) першого переливання чи (2) стійкого підвищення рівня ЛДГ</li> <li>- Частка пацієнтів з рівнем ЛДГ нижче ВМН</li> <li>- Частка пацієнтів із пригніченням комплементу протягом усього інтервалу дозування</li> <li>- Річна частота випадків різкого гемолізу (РГ)</li> </ul> <p>Такі довгострокові пошукові кінцеві точки ефективності були проаналізовані в періоді ВРД дослідження ВР39144:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Контроль гемолізу (зміна рівня ЛДГ), про який повідомлялося з тижня 20 до ДКЗКД</li> <li>- Частка пацієнтів, яким вдалося уникнути переливання крові за 24-тижневі інтервали від тижня 20 до ДКЗКД</li> <li>- Частка пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну за 24-тижневі інтервали від тижня 20 до ДКЗКД</li> <li>- Частка пацієнтів з випадками РГ за 24-тижневі інтервали від тижня 20 до ДКЗКД</li> <li>- Частота випадків РГ від тижня 20 до ДКЗКД, скоригована на пацієнто-роки в групі ризику.</li> </ul>
7. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки для Частини 1 та Частин 2, 3, 4, ВРД</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частота виникнення подій, що обмежують дозу (ПОД)</li> <li>- Частота та тяжкість небажаних явищ, серйозних небажаних явищ та небажаних явищ, які призводять до відміни лікування</li> <li>- Частота виникнення та ступінь тяжкості патологічних змін лабораторних показників</li> <li>- Частота АЛЗ</li> <li>- Результати фізикального обстеження</li> <li>- Запис трьох ЕКГ у 12 відведеннях</li> <li>- Показники життєдіяльності</li> </ul> <p>Додаткові кінцеві точки безпеки для Частин 2, 3, 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розмір клону ПНГ</li> <li>- Попередня оцінка КПМП (тільки Частини 3 та 4)</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>Аналіз ефективності</b></p> <p>Кінцеві точки ефективності визначаються так:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна рівня ЛДГ оцінювалася за візитами, використовуючи: середній нормалізований рівень ЛДГ, частку пацієнтів, у яких <math>ЛДГ \leq ВМН</math> та <math>\leq 1,5 ВМН</math>, середній відсоток зміни рівня ЛДГ від вихідного рівня до тижня 20 лікування.</li> <li>- Зміна рівня вільного гемоглобіну, зміна рівня втоми за шкалою опитувальника FACIT-Fatigue, зміна ЯЖ, зумовленої станом здоров'я за опитувальником QLQ-C30 організації EORTC, порівняння задоволеності пацієнтів лікуванням між в/в та п/ш режимами введення за Опитувальником задоволеності лікуванням (TSQM) були представлені у вигляді вихідних значень, а також як зміна від вихідного рівня, із зазначенням середніх значень, СВ, медіани та діапазонів.</li> <li>- Річна частота РГ була проаналізована для кожної частини дослідження. Річна частота на пацієнто-рік розраховується як загальна кількість спостережуваних подій у пацієнта, поділена на загальну тривалість часу в роках, протягом якого пацієнт перебував у дослідженні.</li> </ul> <p>Довгострокова пошукова кінцева точка ефективності контролю гемолізу (зміна рівня ЛДГ), про яку повідомлялося з тижня 20 до ДКЗКД, була проаналізована в періоді ВРД з використанням середнього нормалізованого рівня ЛДГ за візит та частки пацієнтів за візит, у яких рівень ЛДГ <math>\leq 1,5 ВМН</math>.</p> <p>Частка пацієнтів з уникненням переливання крові, стабілізацією рівня гемоглобіну та випадками РГ була проаналізована протягом</p>

	<p>послідовних 24-тижневих інтервалів, починаючи з тижня 20, щоб оцінити, чи залишається ефективність кровалімабу, виміряна за цими кінцевими точками, стабільною з плином часу. Крім того, оскільки очікується, що випадки розвитку РГ будуть рідкісними, частота розвитку РГ також розраховувалася протягом усього періоду ВРД і була скоригована на пацієнто-роки ризику, щоб врахувати індивідуальну експозицію пацієнта.</p> <p><b>Аналіз безпеки</b> Згідно з протоколом, дані з безпеки (включаючи НЯ, причини виходу з дослідження, лабораторні дані, ЕКГ, супутні препарати, показники життєдіяльності та результати фізикального обстеження) були перераховані та узагальнені в описовій формі.</p> <p><b>Аналізи фармакодинаміки</b> Згідно з протоколом, усі параметри фармакодинаміки були представлені у вигляді переліків, описових таблиць та/або графіків, окремо для кожної групи лікування чи когорти. Взаємозв'язок між системною експозицією та параметрами ФД досліджували за допомогою графічного аналізу.</p> <p><b>Аналізи фармакокінетики</b> Дані про ФК концентрацію та розраховані параметри ФК були представлені у вигляді окремих списків, зведених таблиць (включаючи описову статистику: середні значення, геометричні середні, медіани, діапазони, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації) і графіків (включаючи графіки залежності концентрації від часу в лінійній і напівлогарифмічній шкалах), якщо це було доцільно. Параметри ФК оцінювали за допомогою некомпартментних методів для Частини 1, коли це було можливо, і, якщо це було доречно, для Частин 2, 3 і 4. Крім того, нелінійне моделювання змішаних ефектів (за допомогою програмного забезпечення NONMEM) було використано для аналізу ФК даних «концентрація-час». Було оцінено популяційні та індивідуальні параметри ФК і досліджено вплив різних коваріатів (таких як вік, раса, стать і маса тіла) на ці параметри.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p><b>Здорові добровольці</b> Усі ЗД, включені до Частини 1, були чоловічої статі, більшість із них — європеїдної раси (12/15). Середній вік за когортою становив від 29 до 43 років (віковий діапазон: від 21 до 52 років).</p> <p><b>Пацієнти з ПНГ, які раніше не отримували лікування</b> Більшість пацієнтів, включених у Частину 2, були чоловічої статі (6/10) і європеїдної раси (7/10). Середній вік учасників становив 52,5 року (діапазон: від 35 до 74 років). Середня вага становила 66,85 кг (діапазон: 58,9–98,0 кг).</p> <p>Більшість пацієнтів, включених у Частину 4 групи А, були чоловічої статі (6/8), половина пацієнтів були монголоїдної раси (4/8); 3 пацієнти були європеїдної раси (3/8). Середній вік учасників становив 55,5 року (діапазон: 42–73 років). Середня вага пацієнтів становила 80,1 кг (діапазон: 56,7–100 кг).</p> <p><b>Пацієнти з ПНГ, переведені з екулізумабу</b></p>

	<p>Більшість пацієнтів, включених у Частина 3, були чоловічої статі (13/19) і європеїдної раси (9/19); 7/19 були монголоїдної раси. Середній вік учасників становив 46 років (діапазон: від 33 до 69 років). Середній вік пацієнтів становив 78,2 року (діапазон: 40,6–131,5 кг).</p> <p>Більшість пацієнтів, включених до Частина 4 групи В, були чоловічої статі (6/7) та європеїдної раси (3/7); 2/7 пацієнтів були монголоїдної раси. Середній вік учасників становив 44 років (діапазон: від 29 до 57 років). Середня вага становила 79,8 кг (діапазон: 60,4–114 кг).</p> <p>Із 44 пацієнтів з ПНГ, включених у дослідження, 43 пацієнти увійшли в період ВРД. Набір пацієнтів був завершений на момент проведення первинного аналізу, тому не було жодних змін у демографічних даних або скринінговій інформації.</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Результати оцінки ефективності</b></p> <p>Ключові результати ефективності такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Середній нормалізований рівень ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН був досягнутий на день 15 і утримувався до тижня 20 у пацієнтів, які не отримували лікування. Середній нормалізований рівень ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН утримувався до тижня 20 у пацієнтів, які перейшли на інший препарат.</li> <li>- Вісім із 10 пацієнтів у Чащині 2, 14/19 пацієнтів у Чащині 3, 5/8 пацієнтів у Чащині 4 групи А та 6/7 пацієнтів у Чащині 4 групи В змогли уникнути переливання крові до тижня 20.</li> <li>- Вісім із 10 пацієнтів у Чащині 2, 12/19 пацієнтів у Чащині 3, 5/8 пацієнтів у Чащині 4 групи А та 5/7 пацієнтів у Чащині 4 групи В досягли стабілізації рівня гемоглобіну до тижня 20.</li> <li>- Загалом у кожного з 5 пацієнтів у Чащині 3 було по одному випадку, який відповідав ретроспективним критеріям РГ. У пацієнтів Чащини 2 та Чащини 4 не спостерігалось жодного випадку РГ.</li> <li>- «Наївні» пацієнти в Чащині 2 і Чащині 4 групи А мали середнє клінічно значуще покращення від вихідного рівня втомлюваності, фізичного функціонування, рольового функціонування та оцінки за шкалою GHS/QoL. У середньому, у пацієнтів, які перейшли на новий препарат у Чащині 3 та Чащині 4 у групи В, показники залишилися на вихідному рівні.</li> </ul> <p>Популяція, яку оцінювали за ефективністю під час періоду ВРД, складалася з 43 із 44 пацієнтів; один пацієнт у Чащині 3 завершив період первинного лікування, але вирішив не брати участь у ВРД.</p> <p>Результати ефективності в період ВРД (тобто з тижня 20 до ДКЗКД) представлені як об'єднана загальна популяція дослідження з Чащин 2, 3 і 4. Ключові результати ефективності такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Частка пацієнтів, які досягли рівня ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН за візит, залишалася відносно стабільною під час проведення ВРД: від 80% до 100% оцінюваних пацієнтів на кожному візиті мали рівень ЛДГ <math>\leq 1,5</math> ВМН.</li> </ul>

- середній нормалізований рівень ЛДГ загалом підтримувався нижче 1,5 ВМН під час фази ВРД.

- Частка пацієнтів, яким вдалося уникнути переливання крові (82,9% — 91,7%) та стабілізувати рівень гемоглобіну (79,5% — 87,5%), залишалася відносно стабільною протягом 24-тижневих інтервалів під час проведення ВРД.

- Відсоток пацієнтів із випадками РГ був низьким протягом тривалості ВРД: від 0,0% до 4,9% всіх пацієнтів повідомляли про випадки РГ протягом 24-тижневих інтервалів. Загальна частота випадків РГ у ВРД серед усіх пацієнтів становить 0,05 випадків на рік (95% ДІ: 0,01–0,11).

#### **Результати фармакокінетики/фармакодинаміки**

Аналізи ФК/ФД проводили окремо, починаючи з вихідного рівня до тижня 20 і з тижня 20 до ДКЗКД, щоб врахувати різні часові точки оцінки між різними частинами дослідження та різну кількість пацієнтів у проміжках часу між вихідним рівнем до тижня 20 і з тижня 20 до ДКЗКД.

Ключові результати ФК такі:

- Рівні концентрації кровалімабу були стабільними та знаходилися в межах очікуваного діапазону впливу як у первинний період лікування (від вихідного рівня до тижня 20), так і протягом періоду ВРД (з тижня 20 до ДКЗКД).

- Профілі «концентрація-час» були добре описані популяційною ФК моделлю, яка визначає масу тіла як значущу змінну для кліренсу та об'єму розподілу, а вік — як значущу змінну для швидкості абсорбції. Доза кровалімабу та режим дозування були оптимізовані для врахування впливу маси тіла та впроваджені в Частині 4 з поправки до Протоколу версії 6. Коригування дози для компенсації впливу віку не було необхідним.

- Не було виявлено відмінностей у ФК між популяціями монголоїдної та не монголоїдної рас, що свідчить про відсутність впливу етнічної приналежності на профілі ФК кровалімабу.

- Після п/ш застосування біодоступність оцінюється на рівні 100%. Середній кінцевий період напіввиведення становить близько 32 днів, а ефективний період напіввиведення — 21 день.

- Концентрації кровалімабу приблизно 100 мкг/мл забезпечують інгібування комплементу, що знижує гемолітичну активність до рівня, нижчого за нижню межу кількісного визначення (НМКВ) аналізу (10 ОД/мл) для 97% зразків у Частині 2, 93% у Частині 3 та 90% (86% у «наївних» пацієнтів та 95% у пацієнтів, які змінили лікування) у Частині 4.

- КПМП спостерігалися у всіх пацієнтів, які переходили з екулізумабу. Оскільки виведення екулізумабу у пацієнтів з ПНГ неможливе, залишкові концентрації екулізумабу залишаються присутніми в сироватці крові пацієнтів при переході на кровалімаб. Оскільки екулізумаб і кровалімаб зв'язують різні епітопи С5, при переході на іншу терапію утворюються КПМП, що складаються з екулізумабу, С5 і кровалімабу. КПМП спричиняють тимчасове підвищення кліренсу кровалімабу, що

	<p>може бути пов'язано з неоптимальним інгібуванням комплементу. КППМП також можуть спричиняти реакції гіперчутливості III типу; 2 випадки спостерігалися у Частині 3. Дозу кровалімабу та спосіб застосування було оптимізовано для зменшення впливу КППМП.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У Частині 4 КППМП почав знижуватися на день 8 і був порівнянним із таким у пацієнтів, які не отримували лікування, на день 29, що свідчить про те, що вплив КППМП буде мінімальним через 4 тижні після початкового введення дози.</li> </ul> <p>Ключові результати щодо ФД такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Маркери ФД (СН50, виміряний за допомогою ІЛА, та концентрація вільного С5) були низькими у більшості пацієнтів, що підтверджує стійке повне пригнічення кровалімабом активності термінального комплементу.</li> <li>- Інтегрований аналіз ФК/ФД, проведений із використанням усіх доступних концентрацій кровалімабу та маркерів ФД (концентрація вільного С5 або ІЛА), підтвердив встановлену залежність ФК/ФД та підтвердив, що концентрації кровалімабу приблизно 100 мкг/мл призводять до повного пригнічення активності термінального комплементу.</li> </ul>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Результати оцінки безпеки</b>  <b>Здорові добровольці</b>  Ключові результати щодо безпеки для ЗД такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Про НЯ будь-якого ступеня повідомлялося у 8/9 добровольців, які отримували кровалімаб, та у 4/6 добровольців, які отримували плацебо.</li> <li>- У ЗД, які отримували кровалімаб, у <math>\geq 2</math> ЗД спостерігався риніт (2/9), про який повідомлялося у Когорті 1, що отримувала 75 мг кровалімабу. У ЗД, які отримували плацебо, у <math>\geq 2</math> ЗД спостерігалася міалгія (2/6). Всі інші НЯ виникали у поодиноких ЗД у групах кровалімабу та плацебо.</li> <li>- Про НЯ, які дослідник вважав пов'язаними з лікуванням, повідомлялося в 1/3 ЗД у когорті кровалімабу 75 мг в/в.</li> <li>- Всі НЯ у 15 ЗД були легкої або помірної інтенсивності в дослідженні.</li> <li>- Не повідомлялося про випадки смерті, серйозні небажані явища, НЯ, що призвели до припинення лікування, небажані явища, що становлять особливий інтерес, або вагітності.</li> </ul> <p><b>Пацієнти з ПНГ</b>  Аналізи безпеки містять кумулятивні результати від вихідного рівня до ДКЗКД (01 листопада 2021 року).</p> <p>Ключові результати щодо безпеки для пацієнтів із ПНГ такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загалом у 42 (95,5%) пацієнтів виникло принаймні одне НЯ від вихідного рівня до ДКЗКД. Загальна кількість пацієнтів із принаймні одним НЯ будь-якого ступеня була порівнянною між пацієнтами, які не отримували лікування (94,4%), та пацієнтами, які перейшли з екулізумабу (96,2%).</li> <li>- Найчастіше повідомлялося про такі НЯ за СОК (<math>\geq 50\%</math> випадків у загальній популяції), як інфекції та інвазії (81,8%), а також загальні розлади та стани в місці введення (50,0%).</li> </ul>

- НЯ, які дослідник вважав пов'язаними з лікуванням, були зареєстровані у 14 (31,8%) пацієнтів (4 [22,2%] пацієнти, які не отримували лікування, та 10 [38,5%] пацієнтів, які перейшли на інше лікування) від вихідного рівня до ДКЗКД.

- Загалом, більшість НЯ (77,3%) були слабкої чи помірної інтенсивності.

- Про випадки смерті не повідомлялося.

- Загалом у 14 (31,8%) пацієнтів виникло щонайменше одне СНЯ протягом середньої тривалості лікування 3,03 року. Про СНЯ повідомлялося у 33,3% пацієнтів у групі, яка раніше не отримувала лікування, та у 30,8% пацієнтів у групі, яка була переведена з екулізумабу. У групі пацієнтів, які раніше не отримували лікування, у 1 пацієнта (5,6%) виникло 1 СНЯ — різкий гемоліз, яке дослідник оцінив як пов'язане з досліджуваним лікуванням. У пацієнтів, переведених з екулізумабу, у 1 пацієнта (3,8%) спостерігалось 1 СНЯ — інфекції верхніх дихальних шляхів, оцінене дослідником як пов'язане з досліджуваним лікуванням.

- У жодного пацієнта не виникло НЯ, що призвело б до припинення досліджуваного лікування.

- У одного з 18 пацієнтів (5,6%) у групі, яка раніше не отримувала лікування, виникло НЯ, що призвело до переривання прийому препарату. У жодного пацієнта, який перейшов з екулізумабу, не виникло НЯ, яке призвело до зміни дозування чи переривання лікування.

- У 2 (4,5%) пацієнтів з ПНГ (1 пацієнт, який раніше не отримував лікування, та 1 пацієнт, який змінив лікування) повідомлялося про два небажані явища, що становлять особливий інтерес (НЯОІ), пов'язані з відхиленнями у показниках функції печінки. За оцінкою дослідника, ці НЯОІ не були пов'язані з досліджуваним лікуванням.

- У двох із 26 пацієнтів (7,7%), які перейшли з екулізумабу, виникли реакції гіперчутливості III типу НЯОІ. У одного пацієнта в групі, яка раніше не отримувала лікування, виникло НЯОІ III типу під час переходу з кровалімабу на екулізумаб, після чого він припинив участь у дослідженні через недостатню ефективність.

- Не повідомлялося про випадки НЯОІ, пов'язані з підозрою на передачу збудника інфекції досліджуваним препаратом.

- Випадків менінгококового менінгіту не було.

- Загалом 36 (81,8%) пацієнтів (77,8% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і 84,6% пацієнтів, які змінили лікування) перенесли щонайменше одну інфекцію до ДКЗКД.

- Не повідомлялося про інші реакції гіперчутливості, окрім реакцій гіперчутливості III типу.

- Загалом у 4,5% пацієнтів (5,6% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 3,8% пацієнтів, які змінили лікування) виникла щонайменше одна реакція в місці ін'єкції до ДКЗКД.

- Жоден пацієнт, який не отримував лікування, не повідомляв про реакції, пов'язані з інфузією. Три (11,5%) пацієнти, які перейшли

	<p>з екулізумабу, повідомили про 5 випадків реакцій, пов'язаних з інфузією, протягом первинного періоду лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У окремих пацієнтів спостерігалися поодинокі виражені лабораторні відхилення, однак не було виявлено закономірностей щодо часу чи дози, і ці зміни не вважалися пов'язаними з прийомом кровалімабу.</li> <li>- У пацієнтів, які не отримували лікування чи були переведені на інший препарат, не спостерігалося клінічно значущих змін у показниках життєдіяльності та параметрах ЕКГ.</li> <li>- У дослідженні було зареєстровано три вагітності у партнерок пацієнтів, без жодних помітних шкідливих наслідків для немовлят.</li> </ul> <p><b>Результати імуногенності</b></p> <p>Аналізи імуногенності базуються на даних від вихідного рівня до ДКЗКД (01 листопада 2021 року).</p> <p>Ключові результати імуногенності наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- АЛЗ, які виникли внаслідок лікування, були виявлені у 55,6% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і у 30,8% пацієнтів, які перейшли з екулізумабу.</li> <li>- Медіана часу до розвитку перших АЛЗ від вихідного рівня становила 15,64 тижня для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і 17,64 тижня для пацієнтів, які перейшли з екулізумабу.</li> <li>- Оцінка індивідуальних часових профілів ФК і ФД (вільний С5 і ЛЛА), стратифікованих за статусом АЛЗ, не виявила жодної різниці між АЛЗ-позитивними і АЛЗ-негативними пацієнтами.</li> <li>- Огляд НЯ за статусом АЛЗ не виявив помітної різниці в частоті виникнення НЯ між АЛЗ -позитивними та АЛЗ -негативними пацієнтами.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>Пацієнти, які раніше не отримували лікування, продемонстрували покращення контролю захворювання, а пацієнти, які перейшли на лікування кровалімабом, зберегли контроль захворювання, про що свідчать показники ЛДГ, частота уникнення переливань крові та стабілізація рівня гемоглобіну.</p> <p>Моделювання та симуляція даних ФК, ФД і КПМП були використані для оптимізації дози та режиму для досягнення цільової експозиції (&gt; 100 мкг/мл) і підтримання інгібування комплементу в «наївних» пацієнтів або пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб, з одночасною мінімізацією ефекту утворення КПМП.</p> <p>Кровалімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ, які не отримували лікування, та пацієнтами, які змінили лікування. Випадків смерті чи НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні, не було.</p> <p>Втомлюваність, функціонування та загальний стан здоров'я/якість життя, про які повідомляли пацієнти, загалом покращилися у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і залишалися стабільними у пацієнтів, які змінили лікування.</p>

Задоволеність лікуванням була високою протягом усього періоду лікування.

Пацієнти з ПНГ, які отримували кровалімаб, зберігали контроль захворювання протягом періоду ВРД (до ДКЗКД від 01 листопада 2021 року), про що свідчили кінцеві точки ефективності, пов'язані з контролем гемолізу (зміна рівня ЛДГ), уникненням переливання крові, стабілізацією рівня гемоглобіну та РГ.

Протягом періоду ВРД не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних із безпекою. Загалом кровалімаб добре переносився пацієнтами з ПНГ. Більшість небажаних явищ (НЯ) була легкого чи середнього ступеня тяжкості. Випадків смерті чи НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні, не було.

Рівні рівноважної експозиції та повне пригнічення термінального комплекменту зберігалися протягом усього періоду ВРД. Не було виявлено значного впливу АЛЗ на профілі ФК та ФД, а також на безпеку.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



  
(підпис)

**Головач Ігор Євгенійович**

(ПІБ)

### Звіт про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ПАСКАЙ® (PIASKY®)</b>
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Популяційний аналіз ФК кровалімабу у пацієнтів із пароксизмальною нічною гемоглобінурією (BP39144, YO42311, BO42161, BO42162) RDR 1119748
6. Фаза клінічного випробування	Аналіз попФК був проведений на об'єднаному наборі даних клінічних досліджень: BP39144 — дослідження фази I/II YO42311, BO42162 та BO42161 — дослідження фази III
7. Період проведення клінічного випробування	Датами кінця збору клінічних даних для цього аналізу ФК були 01 листопада 2021 року для дослідження BP39144, 10 серпня 2022 року для дослідження YO42311 та 16 листопада 2022 року для досліджень BO42162 та BO42161. Дата звіту про популяційного аналізу ФК: 25 квітня 2023 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження BP39144 проводилося у 7 країнах: Японії, Німеччині, Угорщині, Кореї, Франції, Італії та Нідерландах. Дослідження BO42162 проводилося у 25 країнах: Іспанії, Китаї, Польщі, Японії, Малайзії, Республіці Корея, Бразилії, Філіппінах, Португалії, Таїланді, Франції, Німеччині, Великій Британії, Мексиці, Румунії, Сінгапурі, Тайвані, Аргентині, Греції, Гонконгу, Литві, Нідерландах, Швеції, Туреччині, Україні. Дослідження YO42311 проводилося тільки в Китаї. Дослідження BO42161 проводилося у 25 країнах: Японії, Іспанії, Бразилії, Польщі, Кореї, Туреччині, Бельгії, Греції, Італії, Тайваню, Франції, США, Канаді, Чехії, Німеччині, Естонії, Великій Британії, Гонконгу, Угорщині, Ірландії, Нідерландах, Португалії, Саудівській Аравії, Сінгапурі, Швеції.
9. Кількість досліджуваних	Набір даних для попФК аналізу складався з 9 ЗД, 210 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 211 пацієнтів, які переходили з інших методів лікування.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Загальна мета цього аналізу полягала в тому, щоб охарактеризувати профіль ФК кровалімабу та вплив коваріатів у ЗД, пацієнтів із ПНГ, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів із ПНГ, які перейшли з іншого лікування, на основі даних дослідження фази I/II (BP39144) та трьох досліджень фази III (Y042311, BO42162 та BO42161). Дані цих досліджень були об'єднані, а потім проаналізовані.
11. Дизайн клінічного випробування	Дизайни надаються в окремих ЗКВ.
12. Основні критерії включення	Критерії наведені в окремих ЗКВ.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Кровалімаб</b></p> <p>У дослідженні BP39144 ЗД Частини 1 отримували або разову дозу 75/ 125 мг кровалімабу чи плацебо шляхом внутрішньовенної інфузії, або разову дозу 100 мг кровалімабу чи плацебо підшкірно; пацієнти Частини 2 отримували 3 наростальні дози в/в (375 мг у день 1, 500 мг у день 8, 1000 мг у день 22) з подальшим введенням 170 мг п/ш QW, починаючи з дня 36 і надалі; Частина 3 пацієнтів отримала навантажувальну дозу 1000 мг в/в; пацієнти, рандомізовані в групу А, спочатку отримували 680 мг кровалімабу п/ш Q4W, яка була змінена до 8 доз п/ш по 170 мг QW, починаючи з дня 8, з подальшим введенням 680 мг Q4W, починаючи з дня 64. Пацієнти, рандомізовані в групу В, отримували 340 мг п/ш 1 раз/2 тижні, починаючи з дня 8. Пацієнти, рандомізовані в групу С, отримували 170 мг п/ш QW, починаючи з дня 8; пацієнти Частини 4 отримали навантажувальну дозу 1000 мг в/в у день 1, потім 340 мг п/ш у дні 2, 8, 15 і 22, починаючи з дня 29 пацієнти отримували 680 мг п/ш Q4W.</p> <p>У дослідженнях фази III в день 1 призначали одноразову в/в інфузію 1000 мг для пацієнтів з масою тіла &lt; 100 кг та 1500 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 100 кг. Після цього застосовували п/ш дозу 340 мг у дні 2, 8, 15 і 22.</p> <p>Підтримувальна доза становила 680 мг для пацієнтів &lt; 100 кг та 1020 мг для пацієнтів ≥ 100 кг п/ш Q4W, починаючи з дня 28.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дані порівняння не були включені до аналізу попФК
15. Супутня терапія	Не застосовується для популяційного аналізу ФК
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності не застосовуються для популяційного аналізу ФК, де використовувалися лише концентрації кровалімабу та характеристики пацієнтів.

17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується для популяційного аналізу ФК
18. Статистичні методи	<p>Аналізи популяційного моделювання даних ФК кровалімабу були проведені з використанням підходу нелінійного зі змішаними ефектами моделювання. Починаючи зі старішої моделі ФК, були переоцінені структурні, стохастичні та коваріаційні моделі. Емпіричні оцінки Баєса (ЕОБ) та індивідуальні оцінки експозиції були спрогнозовані для всіх суб'єктів у наборі даних аналізу ФК кровалімабу. Індивідуальні оцінки експозиції включають показники протягом інтервалу дозування у рівноважному стані (тобто, площа під кривою для інтервалу дозування у рівноважному стані (<math>AUC_{\tau,ss}</math>), середня концентрація в рівноважному стані (<math>C_{av,ss}</math>), концентрація в рівноважному стані (<math>C_{trough,ss}</math>), максимальна концентрація протягом інтервалу дозування в рівноважному стані (<math>C_{max,ss}</math>), час, необхідний після прийому останньої дози для досягнення максимальної концентрації в рівноважному стані (<math>t_{max,ss}</math>)), а також показники за весь період оцінки (максимальна концентрація (<math>C_{max}</math>)). Моделювання було проведено для візуалізації профілю концентрація-час для загальної популяції, а також для субпопуляцій на основі коваріатів, визначених у популяційному аналізі ФК (наприклад, вага та вік).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Базові демографічні характеристики представлені в окремих ЗКВ.</p> <p>Пацієнти дослідження Y042311 були молодшими (середній вік — 33,0 роки), ніж пацієнти інших досліджень (середній вік — 43,2 роки). Маса тіла була нижчою в дослідженнях Y042311 і BO42162 (середня вага — 63,8 кг і 68,2 кг) порівняно з дослідженнями BP39144 і BO42161 (середня вага — 77,6 кг і 74,1 кг). Інші вихідні характеристики були схожими в різних когортах досліджень.</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Підсумкові результати популяційного аналізу ФК</b></p> <p>ФК кровалімабу добре описується лінійною двокомпонентною моделлю з елімінацією першого порядку та абсорбцією першого порядку для опису підшкірного (п/ш) введення. Для пацієнтів, які перейшли на іншу терапію, було додано додатковий термін «залежний від часу кліренс», щоб описати транзиторне підвищення кліренсу внаслідок утворення комплексів препарат-мішень-препарат (КПМП). Остаточна модель включала коваріантні впливи ваги на кліренс і об'єм, а також вік на константу швидкості абсорбції першого порядку (<math>ka</math>). Також було включено змінний у часі вплив середніх/високих титрів антитіл до лікарського засобу (АЛЗ) на кліренс (<math>CL</math>). Оцінки параметрів остаточної моделі ФК кровалімабу показали, що всі параметри були оцінені точно (<math>\leq 33,5\%</math> відносною стандартною похибки (ВСП) для параметрів з фіксованими впливами і <math>\leq 28\%</math> для параметрів з</p>

випадковими впливами). Візуальні оцінки точності прогнозу з похибкою на прогноз (pcVPC) показали, що модель загалом має добру прогностичну ефективність, що дозволяє використовувати її для симуляцій.

Не було виявлено клінічно значущого впливу печінкової та ниркової недостатності (за показниками аланінамінотрансферази (АЛТ) та кліренсу креатиніну (КК), розрахованими за формулою Кокрофта-Голта відповідно), статі, раси/етнічної приналежності чи статусу переходу (тобто переходу зі стандартних доз екулізумабу, високих доз екулізумабу або равулізумабу) на показники ФК. Середні/високі титри АЛЗ призводили до збільшення CL на 24,7%. Форест-діаграми ілюструють вплив екстремальних значень маси тіла (40 і 130 кг), віку (12 і 80 років) та АЛЗ (середні/високі титри) порівняно з референтним суб'єктом (75 кг, 36 років без або з низькими титрами АЛЗ).

Типові значення центрального об'єму розподілу (V<sub>2</sub>) і CL становили 3,23 л і 0,0791 л/добу у пацієнта з масою тіла 75 кг відповідно. Для порівняння: 2,10 л і 0,0493 л/добу у пацієнта з масою тіла 40 кг і 4,71 л і 0,119 л/добу у пацієнта з масою тіла 130 кг. Вплив підвищеної маси тіла на C<sub>trough,ss</sub> був компенсований дворівневим підходом до дозування на основі маси тіла (для пацієнта віком 36 років C<sub>trough,ss</sub> з масою тіла 130 кг: 216 мкг/мл проти C<sub>trough,ss</sub> для пацієнта з масою тіла 75 кг: 219 мкг/мл). C<sub>trough,ss</sub> для пацієнта віком 36 років і вагою 40 кг становила 353 мкг/мл. C<sub>trough,ss</sub> становила 209 мкг/мл для суб'єкта вагою 75 кг віком 12 років і 227 мкг/мл віком 80 років.

У дослідженнях фази III C<sub>trough,ss</sub> перевищувала 100 мкг/мл у 95,2% всіх пацієнтів із ПНГ. Концентрації кровалімабу вище приблизно 100 мкг/мл призводять до повного пригнічення активності термінального комплементу. Експозиція в рівноважному стані була порівнянною для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів, які змінили лікування. Середня AUC<sub>t,ss</sub> становила 7590 та 7350 мкг/мл·днів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів, які змінили лікування, відповідно. Середня C<sub>trough,ss</sub> становила 231 та 221 мкг/мл у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів, які змінили лікування, відповідно.

Моделювання репрезентативної популяції (логнормальний розподіл віку та ваги із середнім значенням та стандартним відхиленням (СВ) від популяції фази III в наборі даних аналізу ФК кровалімабу, а також виникнення АЛЗ в тій же пропорції, що і в популяції фази III) показало, що терапевтичні концентрації швидко досягаються після першої навантажувальної дози та утримуються протягом усього періоду лікування. Не було виявлено клінічно значущих відмінностей між пацієнтами, які раніше не отримували лікування, та пацієнтами, які змінили

	<p>лікування, виходячи з того, що моделювання показало, що 92,8 % пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 91,4 % пацієнтів, які змінили лікування, будуть мати концентрацію кровалімабу вище порогового значення 100 мкг/мл протягом усього курсу лікування кровалімабом.</p> <p><math>C_{trough,ss}</math> використовувався як вторинний параметр ФК для порівняння різних коваріантних комбінацій і, за прогнозами, становив &gt; 100 мкг/мл для &gt; 88% пацієнтів у всьому досліджуваному діапазоні ваги та віковому діапазоні на основі рівномірного розподілу.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується
22. Висновок (заклучення)	<p>Профілі ФК найкраще описуються за допомогою двокомпонентної відкритої моделі з елімінацією першого порядку та абсорбцією першого порядку для опису п/ш введення.</p> <p>ФК кровалімабу добре описується лінійною двокомпонентною моделлю з елімінацією першого порядку та абсорбцією першого порядку для опису п/ш введення. Константа швидкості абсорбції (<math>K_a</math>) становила 0,126 день<sup>-1</sup> (90% довірчий інтервал [ДІ]: 0,1050–176 день<sup>-1</sup>). У дослідженнях фази III середній час досягнення максимальної концентрації у рівноважному стані (<math>t_{max,ss}</math>) становив 8,27 дня (діапазон: 5,29–11,5 днів) після п/ш введення.</p> <p>Біодоступність (F) становила 83,0% (90% ДІ: 69,6%–92,0%).</p> <p>Додатковий термін «залежний від часу кліренс» (додатковий кліренс, що використовується для опису елімінації кровалімабу у пацієнтів, які змінюють лікування з попереднього інгібітора C5) був доданий для пацієнтів, які змінюють лікування, щоб описати транзиторне збільшення кліренсу внаслідок утворення КППП. Через 12 тижнів цей додатковий кліренс вважався таким, що більше не має клінічного значення. За даними коваріаційного аналізу, не було виявлено суттєвої різниці між екулізумабом, високою дозою екулізумабу та равулізумабом щодо CL. Однак лише обмежена кількість пацієнтів переходила з високої дози екулізумабу чи равулізумабу.</p> <p>Параметри кліренсу та об'єму, масштабовані за масою тіла (показники 0,75 (фіксовані) для кліренсу та 0,684 (оцінені) для об'єму розподілу), зростали зі збільшенням маси тіла. Типові V2 і CL становили 3,23 л і 0,0791 л/добу у пацієнта з масою тіла 75 кг, відповідно. Для порівняння, типові показники становили 2,10 л і 0,0493 л/добу у пацієнта з масою тіла 40 кг і 4,71 л і 0,119 л/добу у пацієнта з масою тіла 130 кг.</p> <p>Константа швидкості всмоктування (<math>k_a</math>) зменшувалася з віком. Типове значення <math>k_a</math> становило 0,126 дня<sup>-1</sup> у 36-річного пацієнта порівняно з 0,209 дня<sup>-1</sup> у 12-річного пацієнта та 0,0875 дня<sup>-1</sup> у 80-річного пацієнта.</p>

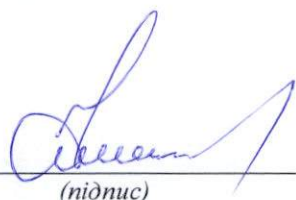
Загалом, у 8,1% суб'єктів розвинулися середні/високі титри ( $\geq 104$ ) АЛЗ, які пов'язували зі збільшенням СІ на 24,7%.

Клінічно значущого впливу раси/етнічної приналежності, статі, ниркової чи печінкової функції на параметри ФК не виявлено.

Моделювання репрезентативної популяції пацієнтів із ПНГ (з урахуванням віку, ваги та АЛЗ) показало, що прогнозована  $C_{\text{trough,ss}}$  перевищувала поріг 100 мкг/мл у понад 90% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів, які змінили лікування, протягом усього курсу лікування кровалімабом. При моделюванні різних комбінацій впливу маси тіла та віку  $C_{\text{trough,ss}}$  перевищувала поріг 100 мкг/мл у понад 88,2 % пацієнтів у досліджуваних діапазонах маси тіла та віку. Таким чином, рекомендований підхід до дворівневого дозування, що спирається на вагу, вважається прийнятним для забезпечення адекватної експозиції кровалімабу як для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, так і для пацієнтів, які змінили метод лікування ПНГ.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



  
(підпис)

**Головач Ігор Євгенійович**  
(ПІБ)