Clinical Trial Report

GENA-01

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII
5. Full title of the clinical trial, code number	**Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII, a Newly**

of the clinical trial	**Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A**
6. Clinical trial phase	**2**
7. Clinical trial time frame	from **27-May-2010** through **18-Sep-2012**
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA, Germany, Bulgaria
9. Number of subjects	planned: **20–25** actual: **22**
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To determine the pharmacokinetics (PK) of *Nuwiq* in terms of the human coagulation factor VIII coagulant activity (FVIII:C) and to compare it with the licensed FVIII concentrate Kogenate FS in previously treated patients (PTPs) suffering from severe haemophilia A. **Secondary objectives** ▪ To calculate the incremental recovery of FVIII:C for *Nuwiq* ▪ To investigate the immunogenic potential of *Nuwiq* ▪ To assess clinical efficacy and safety of *Nuwiq* in the treatment of bleeding episodes (BEs) ▪ To assess clinical efficacy and safety of *Nuwiq* in surgical prophylaxis
11. Clinical trial design	Prospective, randomised, actively controlled, open-label, cross-over, multi- centre phase II study in PTPs with severe haemophilia A PK of *Nuwiq* and Kogenate FS were assessed in Part I of the study. In part II, patients who completed Part I were followed up for a period of at least 50 exposure days (EDs) and at least 6 months using *Nuwiq*, during which time on-demand treatments with *Nuwiq* were documented. Due to 2 patients who had only infrequent bleeding, the study was to end by end of September 2012 even if these patients had not reached 50 EDs by then.
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Severe haemophilia A (FVIII:C ≤1%) ▪ Male patients ≥12 and ≤65 years of age ▪ Body weight 25 kg to 110 kg ▪ Previously treated with FVIII concentrate, at least 150 EDs ▪ Immunocompetent (CD4+ count >200/µL) ▪ Negative for anti-human immunodeficiency (HIV) virus; if positive, viral load <200 particles/µL or <400,000 copies/mL ▪ Freely given written informed consent **Exclusion criteria** ▪ Other coagulation disorder than haemophilia A

	▪ Present or past FVIII inhibitor activity (≥0.6 Bethesda units) ▪ Severe liver or kidney disease (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L) ▪ Receiving or scheduled to receive immuno-modulating drugs (other than anti-retroviral chemotherapy) such as alpha-interferon, prednisone (equivalent to >10 mg/day), or similar drugs ▪ Participation in another interventional clinical study currently or during the past month
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant (r)FVIII concentrate for intravenous use. It was to be administered as an intravenous bolus injection at a maximum speed of 4 mL/minute. **Dosing** ***PK analysis (Part I)*** 50 IU FVIII/kg (exact amount according to the labelled potency) ***On-demand treatment (Part II)*** The *Nuwiq* dosage (and duration) for the treatment of spontaneous or traumatic BEs depended on the location and extent of bleeding and on the clinical situation of the patient. The following dosage recommendations were given: ▪ *Minor haemorrhage:* 20–30 IU FVIII/kg every 12–24 hours until BE resolution ▪ *Moderate to major haemorrhage:* 30–40 IU FVIII/kg every 12–24 hours until BE resolution ▪ *Major to life-threatening BEs:* an initial dose of 50–60 IU FVIII/kg and subsequently a dose of 20–25 IU FVIII/kg every 8–12 hours until BE resolution **Surgical prophylaxis** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery. The following dosage recommendations were given: ▪ *Minor surgeries, including tooth extractions:* 25–30 IU FVIII/kg within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of about 50–60%, repeated every 12–24 hours until healing was complete. Trough level was to be maintained at approximately 30%. ▪ *Major surgeries:* 50 IU FVIII/kg within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of approximately 100%, repeated if necessary after 6–12 hours initially and for at least 6 days until healing was complete. Trough levels were to be maintained at approximately 50%.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Comparator for PK comparison: Kogenate FS (50 IU FVIII/kg)

15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**PK parameters** The area under the concentration curve (AUC) of *Nuwiq* and Kogenate FS for FVIII:C (normalised for the administered dose, AUC_{norm}) using both the chromogenic (CHR) and the one-stage (OS) assay and the actual potency of *Nuwiq* and Kogenate FS as measured by the central laboratory were compared. The following PK parameters were additionally calculated for FVIII:C using both the CHR and the OS assay and the actual potency of *Nuwiq* and Kogenate FS: in vivo half-life ($T_{1/2}$), maximum plasma concentration (C_{max}), maximum plasma concentration normalised to dose ($C_{maxnorm}$), time at maximum concentration (T_{max}), mean residence time (MRT), volume of distribution at steady state (Vss) and clearance (CL). **In vivo recovery** In vivo recovery (IVR) was calculated from the FVIII levels using both the CHR and the OS assay and the actual potency of *Nuwiq* before and at peak level obtained in the 0.25, 0.5, 0.75, and 1 hour post-infusion samples. **On-demand treatment** Efficacy response assessment of each investigational medicinal product (IMP) injection and an overall efficacy assessment at the end of the BE were performed. After each infusion of IMP and at the end of a BE, the following efficacy assessment was made by the patient (together with the investigator in case of on-site treatment): ▪ *Excellent*: Abrupt pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding within approximately 8 hours after a single infusion ▪ *Good*: Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8–12 hours after an infusion requiring up to 2 infusions for complete resolution ▪ *Moderate*: Probable or slight beneficial effect within approximately 12 hours after the first infusion requiring more than two infusions for complete resolution ▪ *None*: No improvement within 12 hours, or worsening of symptoms, requiring more than 2 infusions for complete resolution **Surgical prophylaxis** Efficacy was to be assessed at the end of surgery by the surgeon and post-operatively by the surgeon and the haematologist.
17. Safety endpoints	▪ Safety was assessed by monitoring adverse events (AEs), vital signs, and laboratory parameters. ▪ Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature), tested at predefined time points ▪ Safety laboratory tests comprised haematological

	parameters, clinical chemistry parameters, serum electrolytes and urinalysis, tested at predefined time points ▪ Inhibitor activity was determined by the modified Bethesda assay (Nijmegen modification) at study entry, immediately before both PK cycles, in the 48 hour sample of both PK cycles, after 10 to 15 EDs with *Nuwiq*, at the 3-month (± 2 weeks) visit, then every 3 months (± 2 weeks), and at the study completion visit. In cases of surgeries, inhibitor activity was to be measured before the start of the surgery. If the ED 10–15 visit fell into the 2-week period prior to the scheduled 3-month visit, the ED 10–15 visit could be omitted and only the 3-month visit procedures needed to be performed. At the same time points, the anti-rhFVIII antibodies were to be measured.
18. Statistical methods	**Analysis of PK** For the comparison of the PK profile of *Nuwiq* with Kogenate FS, the 90% confidence intervals (CIs) for the ratio or log-ratio of *Nuwiq* over Kogenate FS for selected, dose-independent or dose-adjusted, PK parameters were presented. In addition, a formal statistical procedure was done to test whether the ratio of mean AUC_{norm} is within the 0.8 to 1.25 range. **Analysis of efficacy** A formal statistical test was done to determine whether the proportion of BEs with successful treatment (rated as "good" or "excellent"; efficacy assessment at end of BE) was significantly higher than 70%: **Null hypothesis: H_0: $p_{success} \leq 0.7$** **Alternative hypothesis: H_1: $p_{success} > 0.7$** where $p_{success}$ represented the overall proportion of successfully treated BEs. A 2-sided 95% CI was to be built around the estimate of $p_{success}$. On-demand treatment is claimed efficient if the lower confidence limit is >0.7. In a secondary analysis, the above CI was also built for the different severity types of bleeding (minor, moderate, major). As a secondary hypothesis, the proportion $p_{success1\text{-}2}$ of bleeding events that could be resolved with 1 to 2 infusions of *Nuwiq* was to be assessed, and a test of **H_0: $p_{success1\text{-}2} \leq 0.8$ versus H_1: $p_{success1\text{-}2} > 0.8$** was to be performed, using a 2-sided 95% CI. This test is considered supportive evidence to the primary hypothesis, if the lower confidence limit is >0.8. An explorative analysis (descriptive and logistic regression) was to evaluate the impact of the proportion of successfully treated BEs per subject and per centre on the overall proportion.

	Immunogenicity analysis For analysis of the inhibitor rate, in order to achieve a total number of more than 100 PTPs, data from this clinical study will be pooled with those from other clinical studies performed with *Nuwiq*.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	22 male patients aged between 12 and 65 years were enrolled in the study; 81.8% were White, 3 were Black or African American and one was American Indian or Alaska Native. Fourteen had a family history of haemophilia and 2 had a family history of inhibitors. The mean total Haemophilia Joint Health Score (HJHS) was 38.4.
20. Efficacy outcomes	**Pharmacokinetics** ***Comparison with Kogenate FS*** In Part I of the study, the PK characteristics of *Nuwiq* and comparator Kogenate FS were analysed in all 22 patients in the PK-PP population. The mean AUC_{norm} values for *Nuwiq* and Kogenate FS according to the CHR assay were almost identical (0.39±0.14 vs 0.38±0.09 h·IU/mL/[IU/kg]). The ratio of geometric means [90% CI] for AUC_{norm} (*Nuwiq* relative to Kogenate FS) was 0.98 [0.874, 1.107]. According to the OS assay, the mean AUC_{norm} values for *Nuwiq* and Kogenate FS were 0.37±0.11 vs 0.38±0.10 h·IU/mL/(IU/kg). The ratio of geometric means was 0.97 [0.859, 1.088]. As measured with the CHR assay, the mean IVRs were nearly identical for *Nuwiq* and Kogenate (2.50±0.37 vs 2.49±0.32 %/IU/kg, respectively). The mean CLs were also similar (2.94±1.18 vs 2.75±0.64 mL/h/kg, respectively). The mean $T_{1/2}$ was slightly longer for Kogenate FS than for *Nuwiq* (16.14±5.88 vs 14.73±9.96 h, respectively). T_{max} was reached at 15 minutes in 77.3% of patients after *Nuwiq* and Kogenate FS administrations. As measured with the OS assay, the mean IVRs were similar between *Nuwiq* and Kogenate (2.14±0.27 vs 2.03±0.28 %/IU/kg, respectively) and the mean CL was also similar (2.96±0.97 vs 2.82±0.72 mL/h/kg, respectively). The mean $T_{1/2}$ was longer for Kogenate FS than *Nuwiq* with this assay as well (18.75±5.94 vs 17.05±11.23 h, respectively). T_{max} was reached at 15 minutes in 63.6% of patients after *Nuwiq* and 68.2% of patients after Kogenate FS administration. ***PK at 6 months*** PK parameters after *Nuwiq* administration were also examined 6 months after the study start in 21 patients (PK-6m-PP population). Majority of the PK parameters were similar at 6 months to study start. The mean FVIII:C plasma concentration after 6 months were nearly identical to those at the beginning

of the study, both for the CHR and the OS assays. As measured by the CHR assay, the mean AUC_{norm} was 0.36±0.13 h·IU/mL/(IU/kg). The mean IVR was 2.37±0.49 %/IU/kg. The mean CL was 3.33±1.80 mL/h/kg. The mean $T_{1/2}$ was lower at 6 months than at study entry (12.65±4.07 vs 14.73±9.96 h, respectively); however, this difference was largely due to one patient from the Bulgarian centre having a $T_{1/2}$ of 55.56 h at study entry.

Upon analysis of the PK data at 6 months, unusually low AUC_{norm} ratios (6-month vs initial PK) were observed in 3 Bulgarian patients, which was not seen in the other patients and had not been observed in previous studies with *Nuwiq*. Consequently, an exploratory analysis excluding all 6 patients from the Bulgarian centre (no. 21) was performed. When the patients from the Bulgarian centre were taken out of the analysis, all PK parameters were similar between the two time points. The mean AUCnorm at 6 months was 0.39±0.13 h·IU/mL/(IU/kg) and the mean IVR was 2.52±0.44 %/IU/kg. The mean T1/2 was 13.36±4.13 h and the mean CL 2.86±0.99 mL/h/kg.

When measured with the OS assay, for the whole PK-PP population, some parameters differed at 6 months compared to study start. The mean AUC_{norm} was 0.34±0.11 h·IU/mL/(IU/kg) at 6 months vs 0.37±0.11 h·IU/mL/(IU/kg) at study start, and the mean $T_{1/2}$ was 14.05±4.70 h at 6 months compared to 17.05±11.23 h at first PK analysis. This difference was mostly due to one patient from the Bulgarian centre having a $T_{1/2}$ of 64.75 h. The mean CL was higher at 6 months (3.39±1.42 mL/h/kg) compared to study start (2.96±0.97 mL/h/kg). The mean IVR was 2.05±0.31 %/IU/kg and did not differ significantly from the study start.

When the patients from the Bulgarian centre were taken out of the analysis, all PK parameters were similar between 6 months and study start. At 6 months, the mean AUC_{norm} was 0.35±0.11 h·IU/mL/(IU/kg) and the mean IVR was 2.07±0.28 %/IU/kg. The mean $T_{1/2}$ was 14.57±5.06 h and the mean CL was 3.13±1.11 mL/h/kg.

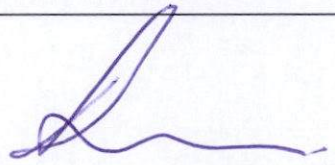
In vivo recovery

IVR was assessed for the ITT population at the 2 PK analyses (study entry and 6 months) and additionally at 3 months. The mean IVR at the beginning of the study was 2.50±0.37 %/IU/kg as measured by the CHR assay and 2.14±0.27 %/IU/kg as measured by the OS assay. Values at 3 and 6 months were slightly lower but all 90% CIs were within the limits typically used for bioequivalence testing.

Treatment of BEs

In the patients in the ITT population, a total of 986 BEs for which any amount of treatment with *Nuwiq* was documented occurred during the study at any time after the start of study

	treatment, i.e., between the start of home treatment after PK Cycle 2 (one day after drawing of last blood sample for PK) and the completion visit, including post- operative BEs. In total, 416 (42.2%) were minor, 566 (57.4%) were moderate to major and 3 (0.3%) were major to life-threatening. The severity for one BE was unknown. Of the 986 BEs, 642 (65.1%) were spontaneous, 341 (34.6%) were traumatic, and 3 (0.3%) were due to other causes. The median number of infusions required to stop the bleeding was 1.0 (mean±SD 1.1±0.59; range 1-13) (in case of simultaneously occurring bleeds at different bleeding sites, the number of infusions and the dosages are included only once per site). A total of 841 (91.4%) BEs required only one *Nuwiq* infusion and 53 (5.8%) BEs required 2 infusions. The median dose of *Nuwiq* per infusion for treatment of BEs was 30.0 IU/kg across all severities. It was 29.9 IU/kg for minor BEs and 30.0 IU/kg for moderate to major BEs and 33.9 IU/kg for major to life-threatening BEs. The BE of unknown severity was treated with 53.5 IU/kg. Overall, 595 (60.3%) BEs were treated with excellent and 336 (34.1%) with good efficacy. Treatment efficacy was judged as moderate in 54 (5.5%) of BEs. In no BE was *Nuwiq* treatment judged as having no efficacy. Efficacy assessment was missing for one BE. For individual infusions, 90.4% (941/1041) infusions were judged as having excellent or good efficacy (48.2% excellent, 42.2% good), 8.5% (88) of infusions as having moderate efficacy and 0.9% (9) of infusions as having no efficacy (efficacy assessment was missing for 3 infusions). A formal statistical test showed that the proportion of BEs with successful treatment (rated as good or excellent) was 94.4% (931/986 BEs) with a 95% confidence limit of 92.8, 95.8. The rate of BEs successfully treated with just 1 or 2 infusions was 96.8% (954/986 BEs) with a 95% confidence limit of 95.4, 97.8. As the lower confidence limit for the rate of successfully treated BEs was >70%, the on-demand treatment was shown to be efficient. The lower confidence limit >80% for the rate of BEs that could be resolved with 1 or 2 infusions provides support to the primary hypothesis. **Surgical prophylaxis** Two patients underwent 2 surgeries under the cover of *Nuwiq*, one major (revision of right total knee) and one minor (colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy). No maintenance doses were required during surgery, and actual blood loss was not higher than the average expected blood loss for both procedures. Intra-operative and overall efficacy was rated as excellent by the surgeon and by the surgeon/haematologist, respectively.
21. Safety outcomes	The safety of *Nuwiq* was assessed in 22 patients with severe

	haemophilia A, who had a mean of 54.9±19.2 infusions over 53.3±16.5 EDs and received a total of 1207 *Nuwiq* infusions and a total mean dose of 135,947±68,745 IU (1835.4±678.7 IU/kg). A total of 12 (54.5%) patients experienced 69 treatment-emergent AEs. Of the 22 patients in the SAF population, 11 (50%) experienced mild AEs, 6 (27.3%) moderate AEs and 3 (13.6%) severe AEs. Eight patients experienced AEs that were temporally associated with 26 infusions, i.e., they occurred within 24 h of the respective infusion. No AEs were deemed related to *Nuwiq* administration. All but 6 resolved without sequelae and these were observed in patients with known pre-existing conditions and ongoing health issues. Two patients experienced 3 serious adverse events (SAEs). One patient experienced depression suicidal and another worsening of hepatic encephalopathy and hepatic cirrhosis. Suicidal depression and hepatic cirrhosis were severe and hepatic encephalopathy was moderate in severity. All 3 SAEs could be attributed to the patients' underlying medical conditions (depression for one and chronic liver disease for another). Overall, 7 severe AEs were recorded in 3 patients (artificial crown procedure and depression suicidal in one patient; hepatic cirrhosis, abdominal pain, neuropathy peripheral, oedema peripheral in another; and constipation in the third patient). Three patients had abnormal, clinically significant laboratory or urinalysis values. None of these were seen as related to *Nuwiq* administration, but rather as a consequence of their concomitant medical conditions. No cases of thromboembolism were observed and no FVIII inhibitors were detected. One patient had transient anti-FVIII non-inhibitory antibodies that were already present at screening and disappeared during the study.
22. Conclusion (findings)	The results from this study indicate that *Nuwiq* is bioequivalent to the licensed full-length recombinant FVIII (rFVIII) comparator, Kogenate FS, both for the OS and the CHR assays. This study also shows an excellent efficacy and favourable safety profile of *Nuwiq* for treatment of BEs and for surgical prophylaxis, with no FVIII inhibitors observed following *Nuwiq* administration.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon

	Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 5
8853 Lachen, Switzerland

ЗВІТ ПО КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННЮ
GENA-01

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	*Нувік /Nuwiq/*
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник відповідальний за виробництво нерозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* Октафарма АБ, Швеція/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Sweden (м. Дессау-Рослау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

4. Проведені дослідження:	X так ☐ ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося її проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Клінічне дослідження по вивченню фармакокінетики, ефективності, безпеки та імуногенності рекомбінантного фактора коагуляції крові VIII (Human-cl rhFVIII), нещодавно розробленого концентрату рекомбінантного FVIII, отриманого з клітинної лінії людини, у раніше лікованих пацієнтів із тяжкою гемофілією А**
6. Фаза клінічного випробування	**2**
7. Період проведення клінічного випробування	з **27 травня 2010** року по **18 вересня 2012** року
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США, Німеччина, Болгарія
9. Кількість суб'єктів	запланованих: **20-25** фактичних: **22**
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль** ▪ Визначити фармакокінетику (РК) препарата *Нувік* з точки зору згортаючої активності фактору коагуляції крові VIII людини (FVIII:C) та порівняти її з зареєстрованим концентратом FVIII Когенейт ФС/Kogenate FS у раніше лікованих пацієнтів (PTPs), які страждають на тяжку гемофілію А. **Вторинні цілі** ▪ Підрахувати поступове відновлення FVIII:C для препарату *Нувік* ▪ Дослідити імуногенний потенціал препарату *Нувік* ▪ Оцінити клінічну ефективність і безпеку препарату *Нувік* в лікуванні епізодів кровотеч (BEs) ▪ Оцінити клінічну ефективність і безпеку препарату *Нувік* у профілактиці хірургічних інфекцій
11. План клінічного випробування	Проспективне, рандомізоване, активно контрольоване, відкрите, перехресне, багатоцентрове дослідження II фази у PTPs із тяжкою гемофілією А. РК препаратів *Нувік* і Когенейт ФС оцінювали в Частині I дослідження. У Частині II за пацієнтами, які завершили Частину I, спостерігали протягом періоду, щонайменше, 50 днів прийому препарату (EDs) та, щонайменше, 6 місяців використання препарату *Нувік*, протягом якого було документально підтверджено лікування по необхідності препаратом *Нувік*. Через 2-х пацієнтів, які мали лише нечасту кровотечу, дослідження потрібно було завершити до кінця вересня 2012 року, якщо ці пацієнти не досягли 50 EDs на той час.

12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Тяжка гемофілія А (FVIII:C ≤ 1%) ▪ Пацієнти чоловічої статі віком ≥ 12 і ≤ 65 років ▪ Маса тіла від 25 кг до 110 кг ▪ Раніше ліковані концентратом FVIII, принаймні, 150 днів прийому препарату (EDs) ▪ Зі здоровим імунітетом (кількість CD4+ > 200/мкл) ▪ Негативний результат аналізу на вірус імунодефіциту людини (HIV); якщо результат позитивний, вірусне навантаження < 200 частин/мкл або < 400,000 копій/мл ▪ Добровільно надана письмова інформована згода. **Критерії виключення** ▪ Інші порушення згортання крові, крім гемофілії А ▪ Активність інгібіторів до FVIII в даний час або в минулому (≥ 0,6 Бетезда одиниць) ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотренсферази чи аспартатамінотрансферази у 5 разів перевищують верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л) ▪ Отримує чи планує отримувати імуно-модулюючі препарати (крім антиретровірусної хіміотерапії), такі як альфа-інтерферон, преднізон (еквівалентний > 10 мг/день) або подібні препарати ▪ Участь в іншому інтервенційному клінічному дослідженні в даний час або протягом останнього місяця
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові rFVIII із делецією В-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину. **Дозування** ***PK аналіз (Частина I)*** 50 МО FVIII/кг (точна кількість відповідно до заявленої активності) ***Лікування по необхідності (Частина II)*** Доза (і тривалість) препарату *Нувік* для лікування спонтанних або травматичних епізодів кровотеч (BEs) залежали від ділянки та тривалості (ступеню) кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Незначна кровотеча*: 20-30 МО FVIII/кг кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Помірна чи велика (обширна) кровотеча*: 30-40 МО FVIII/кг кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Великі чи загрозливі для життя BEs:* початкова доза 50-60 МО FVIII/кг і в подальшому доза 20-25 МО FVIII/кг кожні 8-12 годин до припинення ВЕ. **Профілактика хірургічних інфекцій** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання. Рекомендовані наступні дози

	препарату: ▪ *Малі хірургічні втручання, включаючи видалення зубів*: 25-30 МО FVIII/кг протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня близько 50-60%, повторювати кожні 12-24 годин до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 30% мінімальний рівень. ▪ *Обширні хірургічні втручання*: 50 МО FVIII/кг протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня близько 100%, повторювати при необхідності спочатку через 6-12 годин і протягом, принаймні, 6 днів до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 50% мінімальні рівні.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Препарат порівняння для порівняння РК: Когенейт ФС/Kogenate FS (50 МО FVIII/кг)
15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**РК параметри** Порівнювали криву площі під концентрацією (AUC) препарату *Нувік* і Когенейт ФС для FVIII:C (нормалізована для введеної дози, AUC_{norm}) з використанням як хромогенного (CHR), так і одностадійного (OS) аналізу, та фактичну активність препарату *Нувік* і Когенейт ФС, що вимірювалися центральною лабораторією. Наступні РК параметри були додатково підраховані для FVIII:C з використанням як CHR, так і OS аналізу, а також фактична активність препарату *Нувік* і Когенейт ФС: період напіввиведення in vivo ($T_{1/2}$), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), максимальна концентрація в плазмі крові, нормалізована до дози ($C_{maxnorm}$), час при максимальній концентрації (T_{max}), середній час утримання препарату (MRT), об'єм розподілу в стані рівноваги (V_{ss}) і кліренс (CL). **Відновлення in vivo** Підраховували відновлення in vivo (IVR) із рівнів FVIII, використовуючи як CHR, так і OS аналізи, а також фактичну активність препарату *Нувік* до максимального рівня та на максимальному рівні, отриману в зразках через 0,25, 0,5, 0,75 і 1 годину після інфузії. **Лікування по необхідності** Проводили оцінку ефективності кожної ін'єкції досліджуваного лікарського засобу (IMP) і загальну оцінку ефективності наприкінці BE. Після кожної інфузії IMP та наприкінці BE, наступна оцінка ефективності проводилась пацієнтом (разом із дослідником у разі лікування на місці): ▪ *Відмінна*: Раптове полегшення болю та/або беззаперечне покращення об'єктивних ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після однократної інфузії. ▪ *Гарна*: Певне полегшення болю та/або покращення ознак кровотечі протягом приблизно 8-12 годин після інфузії, що потребувало до 2 інфузій для повного одужання.

	▪ *Помірна*: Вірогідний або незначний сприятливий ефект протягом приблизно 12 годин після першої інфузії, що потребувало більше двох інфузій для повного одужання. ▪ *Відсутня*: Відсутність покращення протягом 12 годин або погіршення симптомів, що потребувало більше 2 інфузій для повного одужання. **Профілактика хірургічних інфекцій** Ефективність оцінювалась наприкінці операції хірургом і після операції - хірургом і гематологом.
17. Кінцеві точки безпеки	▪ Безпеку оцінювали шляхом моніторингу небажаних явищ (AEs), основних показників життєдіяльності та лабораторних показників. ▪ Основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання, температура тіла) перевірялись у заздалегідь визначені моменти часу. ▪ Лабораторні тести безпеки включали гематологічні показники, клініко-хімічні показники, аналіз на вміст електролітів у сироватці та аналіз сечі, що досліджувались у визначені моменти часу. ▪ Активність інгібіторів визначали шляхом модифікованого Бетезда-аналізу (модифікація Неймеген) на початку дослідження, безпосередньо перед обома PK циклами, в 48-годинному зразку обох PK циклів, через 10 - 15 днів прийому препарату (EDs) *Нувік*, на 3-місячному візиті (± 2 тижні), потім кожні 3 місяці (± 2 тижні), а також на візиті завершення дослідження. У разі хірургічних втручань, активність інгібіторів вимірювали перед початком хірургічного втручання. Якщо візит 10 – 15 ED припадав на 2-тижневий період до запланованого 3-місячного візиту, візит 10 – 15 ED можна було пропустити, і лише процедури 3-місячного візиту необхідно було виконати. В ті самі моменти часу вимірювали антитіла до rhFVIII.
18. Статистичні методи	**Аналіз PK** Для порівняння PK профілю препаратів *Нувік* і Когенейт ФС, були представлені 90% довірчі інтервали (CIs) для співвідношення чи логарифмічного співвідношення препаратів *Нувік* і Когенейт ФС для обраних, незалежних від дози чи скоригованих з урахуванням дози, PK параметрів. Крім того, була проведена формальна статистична процедура, щоб перевірити, чи співвідношення середнього значення AUC_{norm} знаходиться в діапазоні від 0,8 до 1,25. **Аналіз ефективності** Був проведений формальний статистичний тест, щоб визначити, чи було кількісне співвідношення BEs із успішним лікуванням (оціненим як «гарне» або «відмінне»; оцінка ефективності наприкінці BE) значно вищим за 70%: **Нульова гіпотеза: H_0: $p_{success} \leq 0,7$** **Альтернативна гіпотеза: H_1: $p_{success} > 0,7$** де $p_{success}$ представляло загальне кількісне співвідношення успішно лікованих BEs. Двосторонній 95% CI будували навколо показника $p_{success}$. Лікування по необхідності вважалось ефективним, якщо нижня

	границя довірчого інтервалу > 0,7. У вторинному аналізі, наведений вище CI також був побудований для різних ступенів тяжкості кровотечі (незначна, помірна, велика). В якості вторинної гіпотези оцінювали кількісне співвідношення $p_{success1-2}$ кровотеч, які могли припинитися завдяки 1 - 2 інфузіям препарату *Нувік*, і проводили тест **$H_0: p_{success1-2} \leq 0,8$ порівняно з $H_1: p_{success1-2} > 0,8$** з використанням 2-стороннього 95% CI. Цей тест розглядався як підтверджуючий доказ первинної гіпотези, якщо нижня границя довірчого інтервалу > 0,8. В дослідницькому аналізі (описова та логістична регресія) оцінювали вплив кількісного співвідношення успішно лікованих BEs на суб'єкт і на центр по загальному співвідношенню. **Аналіз імуногенності** Для аналізу рівня інгібіторів, щоб отримати загальну кількість більш ніж 100 PTPs, дані, отримані в цьому клінічному дослідженні, об'єднували з даними інших клінічних досліджень, що проводились із препаратом *Нувік*.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	В дослідження було включено 22 пацієнти чоловічої статі віком від 12 до 65 років; 81,8% були європеоїдної раси, 3 були американськими неграми чи афроамериканцями і один був американським індіанцем або корінним жителем Аляски. Чотирнадцять мали в сімейному анамнезі гемофілію, а 2 мали в сімейному анамнезі інгібітори. Середня загальна оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії (HJHS) становила 38,4.
20. Показники ефективності	**Фармакокінетика** ***Порівняння з Когенейт ФС*** У Частині I дослідження, PK характеристики препарату *Нувік* і препарату порівняння Когенейт ФС аналізували у всіх 22 пацієнтів у вибірці PK-PP. Середні значення AUC_{norm} для препаратів *Нувік* і Когенейт ФС відповідно до CHR аналізу були майже ідентичними (0,39 ± 0,14 порівняно з 0,38 ± 0,09 год.•МО/мл/[МО/кг]). Співвідношення геометричних середніх значень [90% CI] для AUC_{norm} (*Нувік* відносно Когенейт ФС) було 0,98 [0,874, 1,107]. Відповідно до OS аналізу середні значення AUC_{norm} для препаратів *Нувік* і Когенейт ФС становили 0,37 ± 0,11 порівняно з 0,38 ± 0,10 год.•МО/мл/(МО/кг). Співвідношення геометричних середніх значень дорівнювало 0,97 [0,859, 1,088]. Як виміряно в CHR аналізі, середні IVRs були майже ідентичними для препаратів *Нувік* і Когенейт ФС (2,50 ± 0,37 порівняно з 2,49 ± 0,32 %/МО/кг, відповідно). Середні CLs також були подібними (2,94 ± 1,18 порівняно з 2,75 ± 0,64 мл/год./кг, відповідно). Середнє значення $T_{1/2}$ було трохи довшим для препарату Когенейт ФС, ніж для препарату *Нувік* (16,14 ± 5.88 порівняно з 14,73 ± 9,96 год., відповідно). T_{max} був

досягнутий через 15 хвилин у 77,3% пацієнтів після введення препаратів *Нувік* і Когенейт ФС.

Як виміряно в OS аналізі, середні IVRs були подібними у препаратів *Нувік* і Когенейт ФС (2,14 ± 0,27 порівняно з 2,03 ± 0,28 %/МО/кг, відповідно), а середній CL також був подібний (2,96 ± 0,97 порівняно з 2,82 ± 0,72 мл/год./кг, відповідно). Середнє значення $T_{1/2}$ було довшим для препарату Когенейт ФС, ніж для препарату *Нувік* у цьому аналізі також (18,75 ± 5.94 порівняно з 17,05 ± 11,23 год., відповідно). T_{max} був досягнутий через 15 хвилин у 63,6% пацієнтів після введення препарату *Нувік* і у 68,2% пацієнтів після введення препарату Когенейт ФС.

РК через 6 місяців

Параметри фармакокінетики (РК) після введення препарату *Нувік* також досліджувалися через 6 місяців після початку дослідження у 21 пацієнта (вибірка PK-6m-PP). Більшість РК параметрів були подібними через 6 місяців після початку дослідження. Середня концентрація FVIII:C у плазмі крові через 6 місяців була майже ідентичною до тієї, що була на початку дослідження, як для CHR аналізу, так і для OS аналізу. Як виміряно в CHR аналізі, середнє значення AUC_{norm} було 0,36 ± 0,13 год.•МО/мл/(МО/кг). Середнє IVR було 2,37 ± 0,49 %/МО/кг. Середній CL становив 3,33 ± 1,80 мл/год./кг. Середній $T_{1/2}$ був нижчим через 6 місяців, ніж на початку дослідження (12,65 ± 4,07 порівняно з 14,73 ± 9,96 год., відповідно); проте, ця різниця була в основному завдяки тому, що один пацієнт із болгарського центру мав $T_{1/2}$ 55,56 год. на початку дослідження.

Після аналізу РК даних через 6 місяців, незвичайно низькі співвідношення AUC_{norm} (6 місяців порівняно з початковою РК) спостерігалися у 3 болгарських пацієнтів, чого не спостерігалося в інших пацієнтів і не спостерігалося у попередніх дослідженнях із препаратом *Нувік*. Отже, проводився дослідницький аналіз за винятком усіх 6-и пацієнтів із болгарського центру (№ 21). Коли пацієнти з болгарського центру були виключені з аналізу, всі РК параметри були подібними між двома моментами часу. Середнє значення AUC_{norm} через 6 місяців становило 0,39 ± 0,13 год.•МО/мл/(МО/кг) і середній IVR становив 2,52 ± 0,44 %/МО/кг. Середній $T_{1/2}$ становив 13,36 ± 4,13 год., а середній CL був 2,86 ± 0,99 мл/год./кг.

При вимірюванні в OS аналізі, у всієї вибірки PK-PP, деякі параметри відрізнялися через 6 місяців порівняно з початком дослідження. Середнє значення AUC_{norm} становило 0,34 ± 0,11 год.•МО/мл/(МО/кг) через 6 місяців порівняно з 0,37 ± 0,11 год.•МО/мл/(МО/кг) на початку дослідження, а середній $T_{1/2}$ був 14,05 ± 4,70 год. через 6 місяців порівняно з 17,05 ± 11,23 год. при першому РК аналізі. Ця різниця головним чином була пов'язана з одним пацієнтом із болгарського центру, що мав $T_{1/2}$ 64,75 год. Значення CL було вищим через 6 місяців (3,39 ± 1,42 мл/год./кг порівняно з початком дослідження (2,96 ± 0,97 мл/год./кг. Середнє IVR становило 2,05 ± 0,31 %/МО/кг і суттєво не відрізнялось від початку дослідження.

Коли пацієнти з болгарського центру були виключені з аналізу, всі РК параметри були подібними між 6 місяцями та початком дослідження. Через 6 місяців, середнє значення AUC_{norm}

становило 0,35 ± 0,11 год.•МО/мл/(МО/кг) і середнє IVR становило 2,07 ± 0,28 %/МО/кг. Середній $T_{1/2}$ становив 14,57 ± 5,06 год., а середній CL був 3,13 ± 1,11 мл/год./кг.

Відновлення in vivo

IVR оцінювали для вибірки ITT (пацієнти, що підлягають лікуванню) під час 2 РК аналізів (включення в дослідження та 6 місяців) і додатково через 3 місяці. Середнє IVR на початку дослідження становило 2,50 ± 0,37 %/МО/кг, як виміряно в CHR аналізі, і 2,14 ± 0,27 %/МО/кг, як виміряно в OS аналізі. Значення через 3 і 6 місяців були трохи нижчими, але всі 90% CIs знаходились у межах, що зазвичай використовуються для дослідження біоеквівалентності.

Лікування епізодів кровотеч (BEs)

У пацієнтів у вибірці ITT (пацієнти, що підлягають лікуванню) всього виникло 986 BEs, по яким було документально підтверджено лікування будь-якою кількістю препарата *Нувік*, під час дослідження в будь-який час після початку лікування в рамках дослідження, тобто, між початком домашнього лікування після РК Цикл 2 (один день після забору останнього зразка крові для РК) і візитом завершення дослідження, включаючи пост-операційні BEs.

Всього, 416 (42,2%) BEs були незначними, 566 (57,4%) були помірними чи великими і 3 (0,3%) були великими (обширними) чи загрозливими для життя. Тяжкість однієї BE була невідома. Із 986 BEs, 642 (65,1%) були спонтанними, 341 (34,6%) були травматичними, а 3 (0,3%) були зумовлені іншими причинами.

Серединна кількість інфузій, необхідних для зупинки кровотечі, була 1,0 (середнє±SD 1,1 ± 0,59; діапазон 1 - 13) (у разі одночасного виникнення кровотеч у різних місцях, застосовувалась кількість інфузій і дозувань лише один раз в одне місце). Всього 841 (91,4%) BEs потребували лише однієї інфузії препарату *Нувік* і 53 (5,8%) BEs потребували 2 інфузій. Серединна доза препарату *Нувік* на одну інфузію для лікування BEs становила 30,0 МО/кг для всіх ступенів тяжкості. Вона становила 29,9 МО/кг для незначних BEs, 30,0 МО/кг для помірних або обширних BEs і 33,9 МО/кг для великих або небезпечних для життя BEs. BE невідомого ступеня тяжкості лікували дозою 53,5 МО/кг.

Всього, лікування 595 (60,3%) BEs мало відмінну ефективність і 336 (34,1%) – гарну ефективність. Ефективність лікування була визнана помірною у 54 (5,5%) BEs. У жодному випадку лікування BE препаратом *Нувік* не оцінювалось як неефективне. Оцінка ефективності була відсутня по одній BE. Для окремих інфузій, 90,4% (941/1041) інфузій вважались такими, що мали відмінну або гарну ефективність (48,2% відмінну, 42,2% гарну), 8,5% (88) інфузій такими, що мали помірну ефективність і 0,9% (9) інфузій такими, що не мали ефективності (оцінка ефективності була відсутньою для 3 інфузій).

Формальний статистичний тест показав, що кількісне співвідношення BEs із успішним лікуванням (оціненим як гарне або відмінне) становило 94,4% (931/986 BEs) з 95% довірчою межею 92,8, 95,8. Показник BEs, що були успішно ліковані лише 1 або 2 інфузіями, становив 96,8% (954/986 BEs)

	з 95% довірчою межею 95,4, 97,8. Оскільки нижня довірча межа для показника успішно лікованих BEs була >70%, лікування по необхідності виявилось ефективним. Нижня довірча межа >80% для показника BEs, які могли припинитися при застосуванні 1 або 2 інфузій, надає підтвердження первинній гіпотезі. **Профілактика хірургічних інфекцій** Два пацієнта перенесли 2 хірургічних втручання з застосуванням препарату *Нувік*, одне обширне (повторна операція всього правого коліна) і одне незначне (колоноскопія та езофагогастродуоденоскопія). Ніякі підтримуючі дози не були потрібні під час хірургічного втручання, і фактична втрата крові була не вищою, ніж середня очікувана втрата крові для обох втручань. Інтраопераційна та загальна ефективність була оцінена хірургом і хірургом-гематологом як відмінна, відповідно.
21. Показники безпеки	Безпеку препарату *Нувік* оцінювали у 22 пацієнтів із тяжкою гемофілією А, які мали в середньому 54,9 ± 19,2 інфузій протягом 53,3 ± 16,5 днів прийому препарату (EDs) і отримали всього 1207 інфузій препарату *Нувік* і загальну середню дозу 135,947 ± 68,745 МО (1835,4 ± 678,7 МО/кг). В цілому 12 пацієнтів (54,5%) зазнали 69 небажаних явищ (AEs), що виникли в ході лікування. Із 22 пацієнтів у вибірці з недостатністю специфічних антитіл (SAF), 11 (50%) мали легкі AEs, 6 (27,3%) - помірні AEs і 3 (13,6%) – тяжкі AEs. Вісім пацієнтів зазнали AEs, які були тимчасово пов'язані з 26 інфузіями, тобто, вони виникли протягом 24 годин після відповідної інфузії. Жодні AEs не вважалися такими, що пов'язані з введенням препарату *Нувік*. Усі, крім 6, минули без наслідків, і вони спостерігалися у пацієнтів із відомими наявними (раніше існуючими) захворюваннями та поточними проблемами зі здоров'ям. Два пацієнта зазнали 3 серйозні небажані явища (SAEs). Один пацієнт пережив суїцидальну депресію, а інший - загострення печінкової енцефалопатії та цироз печінки. Суїцидальна депресія та цироз печінки були тяжкими, а печінкова енцефалопатія - середнього ступеня тяжкості. Всі 3 SAEs можна віднести до основного захворювання пацієнтів (депресія у одного та хронічне захворювання печінки у іншого). Всього у 3 пацієнтів було зафіксовано 7 тяжких AEs (процедура штучної коронки зуба та суїцидальна депресія у одного пацієнта; цироз печінки, біль у животі, периферична нейропатія, периферичний набряк - у іншого; і закреп – у третього пацієнта). У трьох пацієнтів були змінені, клінічно значущі лабораторні показники або показники аналізу сечі. Жодний із них не розглядався як такий, що пов'язаний із введенням препарату *Нувік*, а скоріше як наслідок їх супутніх захворювань. Випадки тромбоемболії не спостерігалися та інгібітори до FVIII не були виявлені. Один пацієнт мав транзиторні не-інгібіторні антитіла до FVIII, які вже були присутні під час скринінгу та зникли під час дослідження.
22. Висновок (отримані результати)	Результати цього дослідження вказують на те, що препарат *Нувік* біоеквівалентний ухваленому препарату порівняння

	повноланцюгового рекомбінантного FVIII (rFVIII) – Когенейт ФС - як в OS аналізі, так і в CHR аналізі. Це дослідження також показує відмінну ефективність і сприятливий профіль безпеки препарату *Нувік* для лікування BEs та для профілактики хірургічних інфекцій, при цьому ніяких інгібіторів до FVIII не спостерігалось після введення препарату *Нувік*.

Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва) ________*/підписано/*__________ (підпис)

Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/*
Віце-президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології
Октафарма АГ
Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland
(м. Лахен, Швейцарія)

Дата: 18 липня 2023 р.

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Україна * м. Київ * Приватне підприємство «Меріт Медікал» Ідентифікаційний код 35709078

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 20 (двадцять) сторінок .

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____/

Всього
прошито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою
20 (двадцять)
аркушів

Non-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	**Nuwiq**
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Human cell line recombinant FVIII (human-cl rhFVIII)
2) conducted studies	**X** yes ☐ no ; if no, provide rationale
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	**Study Report Oct 10, 2007** (non-GLP), D. Lilicrap, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada **Study Report OC11-0200** (non-GLP), internal report, Octapharma Stockholm, Sweden Please note: Both reports refer to the same study. # The Objective of this study was to investigate the pharmacokinetic profile and to evaluate the relative haemostatic efficacy and safety of a novel B domain-deleted (BDD) recombinant coagulation factor VIII in a canine model of haemophilia A. # Test products: Octapharma novel BDD rFVIII concentrate vs Refractor (Wyeth BDD rFVIII concentrate) # In this study, two dogs were treated intravenously with each product in a crossover design. This population size was judged to be adequate to permit a comparison between the two products and to demonstrate the pharmacokinetic characteristics and therapeutic efficacy of Octapharma's novel BDD rFVIII product (human-cl rhFVIII). # After each infusion of both products plasma samples were collected during a period that varied between 96 and 144 h. For pharmacokinetic assessment, FVIII activity (FVIII:C) was measured in plasma samples using a chromogenic assay. # In the haemophilia A dog model the pharmacokinetic profiles of human-cl rhFVIII and ReFacto were shown to be similar to each other. The half-life of both products was within the range of 7 to 9 h. # Human-cl rhFVIII showed the expected *in vivo* exposure and pharmacokinetics in haemophilia dogs.
2) secondary pharmacodynamics	no
3) safety pharmacology	no
4) pharmacodynamic interactions	no

3. Pharmacokinetic properties:	
1) analytical procedures and reports on their validation	no
2) absorption and 3) distribution	See information on the Studies **Oct 10, 2007** and **OC11-0200** under section 2. Pharmacology, paragraph 1) primary pharmacodynamics.
4) metabolism	no
5) elimination	no
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	no
7) other pharmacokinetic studies	no
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	**Study Report DWL 0003/063496** (GLP) Single dose toxicity study by intravenous injection to CD rats, Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, UK (2006) # Single dose toxicity was investigated in a GLP conform study after intravenous administration to rats. The objective of the study was to determine the highest non-lethal or the lowest lethal dose of the test substance following a single intravenous administration. # During the study, clinical condition, detailed physical observations and bodyweight were undertaken and all surviving animals were killed and examined macroscopically on Day 15, the end of the observation period. # There were no deaths or clinical signs during the study. All animals were considered to have achieved satisfactory bodyweight gains throughout the study. The macroscopic examination performed post-mortem revealed a pale liver for one male and congestion of the spleen and pale kidneys for one female. # Conclusion: Based on the results of this study the highest non-lethal intravenous dose of recombinant human Factor VIII to the rat was greater than 10,000 IU/kg bodyweight. A single intravenous injection of human-cl rhFVIII 10,000 IU/kg b.w. was not associated with clinical sign of toxicity.
2) repeated-dose toxicity	**Study Report DWL 0001/063743** (GLP) Preliminary toxicity study by intravenous bolus injection to Cynomolgus monkeys, Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, UK (2008) # The objective of this study was to assess the systemic toxic potential of recombinant human Factor VIII (rhFVIII), a replacement therapy for treatment of Factor VIII deficiency, when administered intravenously to

	cynomolgus monkeys. Two groups of 1 male and 1 female monkey received rhFVIII at dose levels of 50 or 500 IU/kg/occasion on Days 1 to 7, 11, 14 and 21. Group 2 animals received further doses at a dose level of 1,500 IU/kg/occasion on alternate days from Day 29 to 41 inclusive, this was followed by a 2-week observation period. # During the study, clinical condition, body weight, haematology, blood chemistry, analysis for anti-Factor VIII antibodies, analysis for Factor VIII, analysis for Factor VIII inhibition, organ weight and macropathology investigations were undertaken. # There were no unscheduled deaths, nor any treatment related effects on the following parameters: clinical signs, body weight, blood chemistry, organ weight or macropathology. # At 500/1,500 IU/kg/occasion anti-factor VIII antibodies were measured on Days 25, 35, 49 and 55 with the highest concentration at Day 35. # The results of the chromogenic assay suggested that the pharmacokinetic data and in vivo recoveries obtained from injections of rhFVIII were normal for a human factor VIII product. # Slightly low neutrophil count and slightly high lymphocyte count were observed for both animals receiving 500/1500 IU/kg at Day 56, but values were not grossly abnormal and there was no difference in the overall white blood cell count. # Conclusion: Intravenous administration of recombinant human Factor VIII (rhFVIII) to Cynomolgus monkeys was clinically well tolerated but resulted in decreased factor VIII activity and inhibition against rhFVIII and endogenous factor VIII due to the generation of anti-factor VIII antibodies. **Study Report DWL 0002/064067** (GLP) Toxicity study by intravenous administration to Cynomolgus monkeys for 4 weeks followed by a 2-week recovery period, Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, UK (2008) # The objective of this study was to assess the systemic toxic potential of recombinant human Factor VIII (rhFVIII) to Cynomolgus monkeys by intravenous injection over a period of 4 weeks, followed by a 2-week recovery period. Two groups of 3 male and 3 female monkey received rhFVIII at doses of 50, or 500 IU/kg/day for 4 weeks. An additional 2 male and 2 female monkeys were assigned to the high-dose group and control group (vehicle) for a 2-week recovery period following the 4-week treatment period. A further group of 3+2 male and 3+2 female animals received 500 IU/kg/day Amofil (plasma-derived FVIII).

	# During the study, clinical condition, body weight, ophthalmic examination, electrocardiography. haematology, blood chemistry, analysis for anti-factor VIII antibodies, analysis for Factor VIII, analysis for Factor VIII inhibition, urinalysis, organ weight, macropathology and histopathology investigations were undertaken. # There were no effects on body weight, electro-cardiography or ophthalmoscopy which were considered to be related to treatment. One female receiving 500 IU/kg/day rhFVIII was killed on Day 30 due to poor clinical condition resulting from internal blood loss as a result of inhibition of clotting function. This animal had the highest antibody titre. # Bruising, particularly perivascular bleeding at venepuncture sites, was observed in some animals receiving 500 IU/kg/day rhFVIII. From day 13 onwards a prolonged APTT was observed for groups receiving 500 IU/kg/day rhFVIII or Amofil. On day 29, a low red blood cell count, low haemoglobin and haematocrit levels were noted for groups receiving 500 IU/kg/day rhFVIII or Amofil. # There was evidence of a dose relationship for rhFVIII. At 500 IU/kg/day the FVIII activity levels were 37% higher for rhFVIII compared to Amofil. # Anti-factor VIII antibodies were present by Day 13, 21 or 29 in animals receiving rhFVIII at 50 or 500 IU/kg/day and Amofil at 500 IU/kg/day. # There was a good correlation between the animals with the highest antibody levels and the greatest degrees of effects on clotting function resulting in haemorrhage and its consequences. # Conclusion: The intravenous administration of recombinant human Factor VIII (rhFVIII) to cynomolgus monkeys resulted in an initial increase in factor VIII activity followed by decreased factor VIII activity and inhibition of rhFVIII and endogenous factor VIII activity due to the generation of anti-factor VIII antibodies. There was no clear evidence of systemic toxicity, however, the inhibition of clotting function resulted in the death of one animal receiving rhFVIII 500 IU/kg/day. The immune response to rhFVIII was similar to Amofil, however, the initial increase in factor VIII activity and subsequent formation of anti-factor VIII antibodies was greater for rhFVIII when compared with Amofil.
3) genotoxicity: *in vitro*	no
in vivo (including additional toxicokinetics assessment)	no
4) carcinogenicity:	no

long-term studies	no
short-term studies or mid-term studies	no
additional studies	no
5) reproductive and developmental toxicity:	no
effect on fertility and early embryonic development	no
embryotoxicity	no
prenatal and postnatal toxicity	no
studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	no
6) local tolerance	**Study Report DWL 0004/073723** (GLP) Local tolerance study in the rabbit following perivenous injection, Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, UK (2008) # The aim of this study was to assess the local tolerance of recombinant human Factor VIII (rhFVIII) following a single perivenous injection in the rabbit. # The test substance was administered alongside the lateral vein of the left ear of each of four animals at a dose-volume of 0.2 ml of a formulation containing 200 IU/ml over a duration of approximately 10 seconds. The contra-lateral ear of each rabbit was similarly dosed with Clinical Formulation Vehicle and acted as a control. The animals were observed for four days following the injection, after which they were sacrificed, and the injection sites and adjacent areas prepared for microscopic examination. # There was no death, no effect on bodyweight and no clinical sign indicative of a reaction to treatment in any animal. No dermal irritation was observed in any animal throughout the duration of the study. There was no macroscopic abnormality evident at necropsy. There was no microscopic change which was considered to be related to treatment with rhFVIII. # Conclusion: There was no evidence of intolerance to rhFVIII following perivenous administration to New Zealand White Rabbits. **Study Report No.: 33166 (GLP)** Local tolerance study of four Nuwiq strength following a single perivenous administration in rabbits, LPT - Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH &Co KG, 2147 Hamburg, Germany (2016)

	# The aim of this study was to obtain information on the local tolerance of four Nuwiq strengths – 4 batches of the test item Nuwiq of different concentrations – following a single perivenous administration. The concentrations were 800, 1000, 1200 and 1600 IU/mL. # The volume administered was 0.2 mL/animal. Two male and 2 female animals were employed per batch. The test item solution was administered once perivenously near the lateral ear vein on the left side of each animal. In addition, water or injection as vehicle control was administered in the same manner and same volume on the right side of each animal. # 96 hours after administration all animals were sacrificed, and the injection sites were examined macro- and microscopically. In addition, untreated adjacent sites from all animals were examined microscopically. # Conclusion: Perivenous injection of 0.2 mL/ear of four Nuwiq strengths – 4 batches of the test item Nuwiq of different concentrations – did not reveal any test item-related changes. The test item showed a very good compatibility for perivenous injection, a route of administration that could occur by mistake.
7) additional toxicity studies:	no
antigenicity (antibody production)	no
immunotoxicity	**Study Report OCT01 (non-GLP)** EpiScreen™ Cell Epitope Map of FVIII Linker Sequences, Antitope Ltd, Cambridge, UK (2010) The amino acid sequences of two variant Factor VIII (FVIII) linker sequences (2 and 3) were analysed for the presence of CD4+ T cell epitopes using EpiScreen™ T cell epitope mapping analysis. A total of 21 peptide sequences were designed from the sequences provided by Octapharma (*In Silico* Report OCT01), and synthesised and tested against a cohort of 59 healthy donors. CD4+ T cell responses were assessed using proliferation assays (3Hthymidine incorporation) and a T cell epitope map was compiled. The results show that the frequency of positive T cell proliferation responses recorded against the peptides was below the background response threshold for the assay, and therefore no T cell epitopes were identified. Some very weak T cell stimulation (below the background response threshold) was detected and was consistent with *in silico* MHC class II binding analysis. **Study Report OCT01 Study 2 (non-GLP)** EpiScreen™ Study 2 Immunogenicity Testing VWF Pre-Screen Study, Antitope Ltd, Cambridge, UK (2010) An EpiScreen™ pre-screening study was carried out to assess the capacity of von Willebrand factor (vWF) to directly modulate T cell activation. A cohort of five donors was selected in order to establish whether the sample had

	an immunomodulatory or toxic effect on the cells used in EpiScreen™ assay *ex vivo* cultures. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from the five donors were used to test whether the vWF sample could modulate KLH-specific T cell activation by measuring T cell proliferation. Furthermore, the capacity of the vWF sample to induce toxicity due to changes in osmolarity was assessed by measuring cell viability in a trypan blue dye exclusion assay. The results showed that no effect on KLH-induced T cell proliferation was observed and the vWF did not affect cell viability. It was therefore concluded that the osmolarity of the bulk culture is within the acceptable range, and vWF is suitable for use in the EpiScreen™ time course T cell assay. **Study Report OCT01 Study 2 (non-GLP)** EpiScreen™ Study 2 Immunogenicity Testing of Factor VIII Products with von Willebrand Factor (Time Course Assay), Antitope Ltd, Cambridge, UK (2012) Two factor VIII (FVIII) samples were tested in EpiScreen™ time course T cell assays for the capacity to induce CD4+ T cell responses. Additionally Octagenate® (rhFVIII) was tested in the presence of exogenous von Willebrand Factor (vWF). Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from a panel of healthy donors representing the world population (based on HLA allotypes) were incubated with the FVIII samples and CD4+ T cell responses were measured using proliferation assays ([3H]-Thymidine uptake) and IL-2 cytokine secretion (ELISpot). Analysis of the frequency and magnitude of the CD4+ T cell responses revealed that addition of exogenous vWF to Octagenate® significantly reduced the immunogenicity of Octagenate®. **Study Report OCT02 Study 4 (non-GLP)** EpiScreen™ Study 4 Immunogenicity Testing of Vivante Isoforms with von Willebrand Factor, Antitope Ltd, Cambridge, UK (2011) Three Vivante (rhFVIII) isoform samples were tested in EpiScreen™ time course T cell assays for the capacity to induce CD4+ T cell responses in the presence of exogenous von Willebrand Factor (vWF). CD8+ T cell depleted peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from a panel of healthy donors representing the world population (based on HLA allotypes) were incubated with the Vivante isoform samples in the presence of exogenous vWF. CD4+ T cell responses were measured using proliferation assays ([3H]-Thymidine uptake) and IL-2 cytokine secretion (ELISpot). Analysis of the frequency and magnitude of the CD4+ T cell responses revealed a similar pattern of low frequency T cell responses against each of the three samples indicating a low risk of clinical immunogenicity.
mechanistic study	no

drug dependence	no
toxicity of metabolites	no
toxicity of impurities	no
other	no
5. Conclusions on non-clinical study	Nuwiq (human-cl rhFVIII) is biological active as shown *in vitro* and is effective and safe as demonstrated *in vivo.* In vitro characterization of the biological activity of human-cl rhFVIII showed that the product has sufficient features needed for a satisfying biologic function as evaluated from comparison with plasma-derived factor VIII and other recombinant factor VIII products. The *ex vivo* T cell assay EpiScreen™ was used to assess the capacity of human-cl rhFVIII and other comparator Factor VIII products to directly modulate T cell activation. Overall, the results show a low potential risk of immunogenicity. No toxicity was identified after a single administration of human-cl rhFVIII 10,000 IU/kg b.w. to rats. The only effects recorded arose from repeated administration by the expected induction of neutralising and inhibiting antibodies suppressing FVIII activity and blood clotting thereby causing haemorrhages. These effects were comparable with the tested marketed plasma derived product Amofil. No evidence of systemic toxicity was identified after repeat-dose administration of human-cl rhFVIII 50, 500 and 1500 IU/kg b.w. to Cynomolgus monkeys. Respective assays were used to measure FVIII activity (FVIII:C), anti-FVIII antibodies and FVIII:C inhibiting antibodies over a 28-day dosing period and a 14-day recovery period. Results showed a pattern of events of increased anti-FVIII antibodies and emergence of inhibiting antibodies suppressing systemic FVIII activity as measured from a prolongation in the APPT. The immune response was dose dependent. In the *in vivo* studies with human-rhFVIII (Nuwiq) no safety signals were detected. The performed preclinical studies justify the administration of Nuwiq to human patients by the intended route and this appears to be safe for the intended indication.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	(signature) Silvio Wuschko (PhD) Vienna, June 28th, 2023

octapharma
Octapharma Pharmazeutika
Produktionsges.m.b.H.
Oberlaaer Straße 235
A-1100 Wien

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по доклінічному дослідженню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік /Nuwiq/***
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Рекомбінантний фактор коагуляції крові VIII, отриманий із клітинної лінії людини (human-cl rhFVIII)
2) Проведені дослідження	x так □ ні; якщо ні, надати обгрунтування
2. Фармакологія:	
1) Первинна фармакодинаміка	**Звіт дослідження 10 жовтня 2007 року** (не відповідає вимогам НЛП), D. Lillicrap, університет Куінс (Queen's University), м. Кінгстон, провінція Онтаріо, Канада **Звіт дослідження OC11-0200** (не відповідає вимогам НЛП), внутрішній звіт, Октафарма Стокгольм, Швеція Прохання звернути увагу: обидва звіти відносяться до одного і того самого дослідження. # Ціль даного дослідження полягала у дослідженні фармакокінетичного профілю та оцінці відносної гемостатичної ефективності та безпеки нового рекомбінантного фактора коагуляції крові VIII із делецією B-домена (BDD) в експериментальній моделі на собаках із гемофілією A. # Досліджувані препарати: новий концентрат BDD rFVIII компанії Октафарма порівняно з рефрактором (Wyeth BDD rFVIII, концентрат компанії Уаєт). # У цьому дослідженні, двох собак лікували внутрішньовенно кожним препаратом у перехресному дослідженні. Цей об'єм вибірки вважався достатнім для проведення порівняння між двома препаратами, а також для демонстрації фармакокінетичних характеристик і терапевтичної ефективності нового препарату BDD rFVIII компанії Октафарма (human-cl rhFVIII). # Після кожної інфузії обох препаратів, відбирали зразки плазми протягом періоду, що коливався від 96 до 144 год. Для фармакокінетичної оцінки, вимірювали активність FVIII (FVIII:C) у зразках плазми, використовуючи хромогенний аналіз. # У моделі собак із гемофілією A фармакокінетичні профілі human-cl rhFVIII і Рефакто виявилися подібними один до одного. Період напіввиведення обох препаратів був у межах від 7 до 9 год. # Human-cl rhFVIII продемонстрував очікуваний вплив *in vivo* і фармакокінетику у собак із гемофілією.
2) Вторинна фармакодинаміка	немає

3) Фармакологія безпеки	немає
4) Фармакодинамічні взаємодії	немає
3. Фармакокінетичні властивості:	
1) Методи проведення аналізів і звіти про їх валідацію	немає
2) Абсорбція та 3) Розподіл	Див. інформацію по Дослідженнях **10 жовтня 2007 року** та **OC11-0200** у розділі 2. Фармакологія, пункт 1) первинна фармакодинаміка.
4) Метаболізм	немає
5) Виведення з організму	немає
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	немає
7) Інші фармакокінетичні дослідження	немає
4. Токсикологія:	
1) Токсичність однократної дози	**Звіт по дослідженню DWL 0003/063496 (НЛП)** Дослідження токсичності однократної дози шляхом внутрішньовенної ін'єкції щурам лінії CD, Huntingdon Life Sciences Ltd., м. Хантінгдон, Великобританія (2006) # Токсичність однократної дози досліджували в дослідженні, що відповідає вимогам НЛП, після внутрішньовенного введення щурам. Мета дослідження полягала у визначенні найвищої нелетальної чи найнижчої летальної дози досліджуваної речовини після однократного внутрішньовенного введення. # Під час дослідження враховувались клінічний стан, детальні візуальні спостереження та маса тіла, і всіх тварин, що вижили, умертвили та досліджували макроскопічно на День 15, наприкінці періоду спостереження. # Під час дослідження не було смертей або клінічних ознак. Вважалося, що всі тварини досягли задовільного збільшення маси тіла на протязі дослідження. Під час макроскопічного дослідження, проведеного після смерті, було виявлено: бліду печінку в одного самця, застій жовчі та бліді нирки в однієї самки. # Висновок: На підставі результатів цього дослідження найвища нелетальна внутрішньовенна доза рекомбінантного фактору VIII людини для щурів була більшою ніж 10,000 МО/кг маси тіла. Однократна внутрішньовенна ін'єкція human-cl rhFVIII у дозі 10,000 МО/кг маси тіла не була пов'язана з клінічною ознакою токсичності.

2) Токсичність багатократних доз	**Звіт по дослідженню DWL 0003/063496 (НЛП)** Попереднє клінічне дослідження з застосуванням внутрішньовенної болюсної ін'єкції яванським макакам, Huntingdon Life Sciences Ltd., м. Хантінгдон, Великобританія (2008) # Мета цього дослідження полягала в оцінці системної токсичності рекомбінантного фактору VIII людини (rhFVIII), замісної терапії для лікування дефіциту фактора VIII, при введенні внутрішньовенно яванським макакам. Дві групи з 1 самця та 1 самки мавп отримували rhFVIII у дозі 50 або 500 МО/кг/прийом у Дні з 1 по 7, 11, 14 і 21. Тварини групи 2 отримували додаткові дози на рівні 1,500 МО/кг/прийом через день з Дня 29 по 41 включно, після чого за ними спостерігали протягом 2-х тижнів. # Під час дослідження враховувались клінічний стан, маса тіла, гематологія, біохімія крові, аналіз на антитіла до фактора VIII, аналіз на фактор VIII, аналіз на інгібіцію фактора VIII, маса органів і макропатологічні дослідження. # Не було незапланованих смертей, а також будь-якого впливу, пов'язаного з лікуванням по наступним параметрам: клінічні ознаки, маса тіла, біохімія крові, маса органів або макропатологія. # При 500/1,500 МО/кг/прийом антитіла до фактора VIII вимірювали в Дні 25, 35, 49 і 55 з найвищою концентрацією в День 35. # Результати хромогенного аналізу свідчили про те, що фармакокінетичні дані та відновлення in vivo в результаті ін'єкцій rhFVIII були нормальними для препарату фактору VIII людини. # Дещо низька кількість нейтрофілів і дещо висока кількість лімфоцитів спостерігались у обох тварин, які отримували 500/1,500 МО/кг на День 56, але значення не були надто зміненими та не було різниці в лейкоцитарній формулі в цілому. # Висновок: Внутрішньовенне введення рекомбінантного фактору VIII людини (rhFVIII) яванським макакам клінічно добре переносилось, але призвело в результаті до зниженої активності фактора VIII та інгібування rhFVIII і ендогенного фактора VIII через виникнення антитіл до фактора VIII. **Звіт по дослідженню DWL 0002/064067 (НЛП)** Дослідження токсичності при внутрішньовенному введенні яванським макакам протягом 4 тижнів із подальшим 2-тижневим періодом відновлення, Huntingdon Life Sciences Ltd., м. Хантінгдон, Великобританія (2008) # Мета цього дослідження полягала в оцінці системної токсичності рекомбінантного фактору VIII людини (rhFVIII) при внутрішньовенному введенні його яванським макакам протягом 4 тижнів із подальшим 2-тижневим періодом відновлення. Дві групи з 3 самців та 3 самок мавп отримували rhFVIII у дозах 50 або 500 МО/кг/день протягом 4-х тижнів. Додатково ще 2 самця та 2 самки мавп були розподілені в групу, що отримувала високі

	дози, та контрольну групу (плацебо) протягом 4-тижневого періоду лікування з 2-тижневим періодом відновлення. Ще одна група з 3+2 самців і 3+2 самок отримувала 500 МО/кг/день препарату Амофіл (FVIII на основі плазми). # Під час дослідження, враховувались клінічний стан, маса тіла, офтальмологічне обстеження, електрокардіографія, гематологія, біохімія крові, аналіз на антитіла до фактора VIII, аналіз на фактор VIII, аналіз на інгібіцію фактора VIII, аналіз сечі, маса органів, макропатологія та гістопатологічні дослідження. # Не було впливу на масу тіла, електрокардіографію чи офтальмоскопію, що вважалися пов'язаними з лікуванням. Одна самка, яка отримувала 500 МО/кг/день rhFVIII, була умертвлена на День 30 через поганий клінічний стан, що виник від внутрішньої втрати крові в результаті пригнічення функції згортання крові. У цієї тварини був найвищий титр антитіл. # Гематома, особливо навколосудинна кровотеча в ділянках венопункції, спостерігалась у деяких тварин, які отримували 500 МО/кг/день rhFVIII. Починаючи з Дня 13 тривалий АРТТ (активований частковий тромбопластиновий час) спостерігався в групах, які отримували 500 МО/кг/день rhFVIII або Амофіл. На День 29 низька кількість еритроцитів, низькі рівні гемоглобіну та гематокриту відмічались у групах, які отримували 500 МО/кг/день rhFVIII або Амофіл. # Було підтвердження зв'язку між дозою та rhFVIII. При 500 МО/кг/день рівні активності FVIII були на 37% вищими для rhFVIII порівняно з Амофілом. # Антитіла до фактора VIII були присутні на Дні 13, 21 або 29 у тварин, які отримували rhFVIII у дозі 50 або 500 МО/кг/день і Амофіл у дозі 500 МО/кг/день. # Була гарна кореляція між тваринами з найвищими рівнями антитіл і найбільшими ступенями впливу на функцію згортання крові, що призвело в результаті до кровотечі та її наслідків. # Висновок: Внутрішньовенне введення рекомбінантного фактору VIII людини (rhFVIII) яванським макакам призвело в результаті до початкового збільшення активності фактора VIII із подальшим зниженням активності фактора VIII та пригніченням rhFVIII і ендогенної активності фактора VIII через утворення антитіл до фактора VIII. Не було переконливого доказу системної токсичності, проте, пригнічення функції згортання крові призвело в результаті до смерті однієї тварини, яка отримувала rhFVIII у дозі 500 МО/кг/день. Імунний відгук на rhFVIII був подібний до імунного відгуку на Амофіл, проте, первинне підвищення активності фактора VIII і подальше утворення антитіл до фактора VIII було більшим для rhFVIII у порівнянні з Амофілом.
3) Генотоксичність: *in vitro*	немає
in vivo (включаючи додаткову	немає

оцінку токсико-кінетики)	
4) Канцерогенність:	немає
Довгострокові дослідження	немає
Короткострокові досліджен-ня чи середньострокові дослідження	немає
Додаткові дослідження	немає
5) Токсичний вплив на репродуктивну функцію та внутрішньоутробний розвиток:	немає
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	немає
Ембріотоксичність	немає
Пренатальна та постнатальна токсичність	немає
Дослідження, в яких препа-рат вводився потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінювалася віддалена дія	немає
6) Місцева переносимість	**Звіт по дослідженню DWL 0004/073723 (НЛП)** Дослідження місцевої переносимості у кролів після перивенозної ін'єкції, Huntingdon Life Sciences Ltd., м. Хантінгдон, Великобританія (2008) # Мета цього дослідження полягала в оцінці місцевої переносимості рекомбінантного фактору VIII людини (rhFVIII) після перивенозної ін'єкції у кролів. # Досліджувану речовину вводили вздовж латеральної вени лівого вуха кожній із чотирьох тварин у дозі 0,2 мл складу, що містить 200 МО/мл, протягом приблизно 10 секунд. У ділянку, розташовану на протилежній стороні вуха вводили плацебо лікарської форми як контроль в такій самій дозі. За тваринами спостерігали протягом чотирьох днів після ін'єкції, після чого вони були умертвлені, а ділянки ін'єкції та прилеглі ділянки були підготовлені для мікроскопічного дослідження. # Не було смертей, впливу на масу тіла та клінічних ознак, що свідчать про реакцію на лікування у будь-якої тварини. Ніякого подразнення шкіри не спостерігалось у жодної тварини на протязі всього дослідження. Не було очевидних макроскопічних змін при розтині. Не було мікроскопічних змін, які вважалися як такі, що пов'язані з лікуванням rhFVIII. # Висновок: Не було підтвердження непереносимості rhFVIII після перивенозного введення Новозеландським білим кролям. **Звіт по дослідженню №: 33166 (НЛП)** Дослідження місцевої переносимості чотирьох концентрацій

	препарату *Нувік* після однократного перивенозного введення кролям, LPT - Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, 2147 м. Гамбург, Німеччина (2016) # Мета цього дослідження полягала в отриманні інформації по місцевій переносимості чотирьох концентрацій препарату *Нувік* – 4 серії досліджуваного препарату *Нувік* різних концентрацій – після однократного перивенозного введення. Концентрації були рівні 800, 1000, 1200 і 1600 МО/мл. # Об'єм, що вводився, складав 0,2 мл/тварину. На одну серію брали два самця та 2 самки. Досліджуваний розчин вводили один раз перивенозно поруч із латеральною веною вуха зліва кожній тварині. Крім того, так само вводили воду або ін'єкцію як плацебо-контроль у такий самий спосіб і такого самого об'єму справа кожній тварині. # Через 96 годин після введення всі тварини були умертвлені, а ділянки ін'єкції досліджувались макро- та мікроскопічно. До того ж, неліковані прилеглі ділянки всіх тварин досліджувались мікроскопічно. # Висновок: При проведенні перивенозної ін'єкції 0,2 мл/вухо чотирьох концентрацій препарату *Нувік* – 4 серії досліджуваного препарату *Нувік* різних концентрацій – не було виявлено жодних змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом. Досліджуваний препарат продемонстрував дуже гарну сумісність при перивенозній ін'єкції, способі введення, що міг трапитися помилково.
7) Додаткові дослідження токсичності:	немає
Антигенність (продукування/ вироблення антитіл)	немає
Імунотоксичність	**Звіт по дослідженню OCT01 (не НЛП)** EpiScreen™ Карта епітопу клітин лінкерних послідовностей FVIII, Antitope Ltd, м. Кембридж, Великобританія (2010) Амінокислотні послідовності двох варіантів лінкерних послідовностей фактора VIII (FVIII) (2 і 3) аналізували на наявність епітопів CD4+ Т-клітин за допомогою EpiScreen™ аналізу картування епітопів Т-клітин. Всього було створено 21 пептидну послідовність із послідовностей, наданих компанією Октафарма (*In Silico* Report OCT01), які були синтезовані та досліджені на когорті з 59 здорових донорів. CD4+ Т-клітинні імунні реакції оцінювали за допомогою аналізів проліферації (включення 3Нтимідину) і була складена карта Т-клітинних епітопів. Результати показали, що частота позитивних імунних реакцій Т-клітинної проліферації, зареєстрована відносно пептидів, була нижче порогу вихідного імунного відгуку для аналізу, і, отже, Т-клітинні епітопи не були ідентифіковані. Було виявлено деяку дуже слабку Т-клітинну стимуляцію (нижче порогу вихідного імунного відгуку), яка відповідала аналізу зв'язування *in silico* MHC клас II.

	Звіт по дослідженню OCT01 Дослідження 2 (не НЛП) EpiScreen™ Дослідження 2 Аналіз на імуногенність Попереднє скринінгове дослідження фактору фон Віллебранда (VWF), Antitope Ltd, м. Кембридж, Великобританія (2010) До-скринінгове дослідження EpiScreen™ проводилось для оцінки здатності фактора фон Віллебранда (VWF) безпосередньо модулювати активацію Т-клітин. Було відібрано когорту з п'яти донорів, щоб встановити, чи чинить зразок імуномодулюючий або токсичний вплив на клітини, що використовуються в *ex vivo* культурах аналізу EpiScreen™. Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) від п'яти донорів використовували, щоб дослідити, чи може зразок VWF модулювати KLH-специфічну активацію Т-клітин шляхом вимірювання проліферації Т-клітин. Крім того, здатність зразка VWF індукувати токсичність через зміни осмолярності оцінювали за допомогою вимірювання життєздатності клітин у аналізі виключення (вивільнення) барвника трипанового синього. Результати показали, що не спостерігалося впливу на індуковану KLH (гемоціанін лімфи равлика) проліферацію Т-клітин, і VWF не впливав на життєздатність клітин. Таким чином, був зроблений висновок, що осмолярність змішаної культури знаходиться в прийнятному діапазоні, і VWF підходить для використання в аналізі залежності Т-клітин від часу EpiScreen™. **Звіт по дослідженню OCT01 Дослідження 2 (не НЛП)** EpiScreen™ Дослідження 2 Аналіз на імуногенність препаратів фактора VIII із фактором фон Віллебранда (VWF) (аналіз залежності від часу), Antitope Ltd, м. Кембридж, Великобританія (2012) Два зразки фактора VIII (FVIII) досліджували в аналізах залежності Т-клітин від часу EpiScreen™ на здатність індукувати CD4+ Т-клітинні імунні відгуки. Крім того, Октагенат (Octagenate®) (rhFVIII) досліджували в присутності екзогенного фактора фон Віллебранда (VWF). Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) від групи здорових донорів, які представляють світову популяцію (на основі алотипів HLA (антиген лейкоцитів людини)), інкубували зі зразками FVIII і вимірювали CD4+ Т-клітинні імунні відгуки, використовуючи аналізи проліферації (поглинання [3H]-тимідину) і секрецію цитокінів IL-2 (ELISpot). Аналіз частоти та величини CD4+ Т-клітинних імунних відгуків показав, що додавання екзогенного VWF до Октагенату (Octagenate®) значно знижує імуногенність Октагенату. **Звіт по дослідженню OCT02 Дослідження 4 (не НЛП)** EpiScreen™ Дослідження 4 Аналіз на імуногенність ізоформ Vivante з фактором фон Віллебранда, Antitope Ltd, м. Кембридж, Великобританія (2011) Три зразки ізоформ Vivante (rhFVIII) досліджували в аналізах залежності Т-клітин від часу EpiScreen™ на здатність індукувати CD4+ Т-клітинні імунні відгуки при наявності екзогенного фактору фон Віллебранда (VWF). Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC), збіднені CD8+ Т-клітинами, від групи здорових донорів, що представляють світову популяцію (на основі алотипів HLA (антиген лейкоцитів людини)), інкубували зі зразками ізоформ Vivante при наявності екзогенного VWF. CD4+ Т-клітинні імунні відгуки вимірювали, використовуючи аналізи проліферації (поглинання [3H]-

8 Т6

	тимідину) і секрецію цитокінів IL-2 (ELISpot). Аналіз частоти та величини CD4+ Т-клітинних імунних відгуків виявив подібну схему низькочастотних Т-клітинних імунних відгуків по кожному з трьох зразків, що свідчить про низький ризик клінічної імуногенності.
Дослідження механізму дії	немає
Лікарська залежність	немає
Токсичність метаболітів	немає
Токсичність домішок	немає
інше	немає
5. Висновки по доклінічному дослідженню	Препарат *Нувік* (human-cl rhFVIII) є біологічно активним, як продемонстровано *in vitro*, та ефективним і безпечним, як продемонстровано *in vivo*. In vitro характеристика біологічної активності human-cl rhFVIII показала, що препарат має достатні властивості, необхідні для задовільної біологічної функції за оцінкою порівняння з фактором VIII, отриманим із плазми крові, та іншими препаратами рекомбінантного фактору коагуляції крові VIII. Т-клітинний *ex vivo* аналіз EpiScreen™ використовували, щоб оцінити здатність human-cl rhFVIII і інших препаратів порівняння фактору VIII безпосередньо модулювати (змінювати) Т-клітинну активацію. Загалом результати продемонстрували низький потенційний ризик імуногенності. Ніякої токсичності не було ідентифіковано після однократного введення human-cl rhFVIII у дозі 10,000 МО/кг/масу тіла щурам. Одним лише зареєстрованим впливом, що виник від повторного введення, було очікуване індукування нейтралізуючих і інгібіторних антитіл, що пригнічували активність FVIII і згортання крові, викликаючи кровотечі. Цей вплив був порівняний із досліджуваним препаратом Амофіл, що отриманий із плазми крові та продається на ринку. Жодних доказів системної токсичності не було ідентифіковано після введення повторної дози human-cl rhFVIII 50, 500 і 1500 МО/кг/масу тіла яванським макакам. Відповідні аналізи використовували для вимірювання активності FVIII (FVIII:C), антитіл до FVIII і інгібіторних антитіл до FVIII:C протягом 28-денного періоду дозування і 14-денного періоду відновлення. Результати показали ланцюжок подій щодо зростання антитіл до FVIII та виникнення інгібіторних антитіл, що пригнічують системну активність FVIII, як визначено з тривалого АРТТ (активований частковий тромбопластиновий час). Імунний відгук залежав від дози. У дослідженнях *in vivo* з human-rhFVIII (*Нувік*) ніяких сигналів по безпеці не було виявлено. Проведені доклінічні дослідження підтверджують, що введення препарату *Нувік* пацієнтам-людям наміченим способом, є безпечним для передбаченого показання до застосування.
Заявник (Власник реєстра-ційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) (П.І.Б) Др. Сільвіо Вушко */Dr. Silvio Wuschko/* Дата: 28 червня 2023 року, м. Відень

9 17

/Штамп компанії: Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H., Oberlaaer Strasse 235, A-1100 Wien, Austria (м. Відень, Австрія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною.

УКРАЇНА * ПРИВАТНЕ * ПІДПРИЄМСТВО * МИТІВ *
«МЕРІТ МЕДІКАЛ»
Ідентифікаційний код 35709078

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 17 (сімнадцять) сторінок.

Директор ПП «Меріт Медікалз»
Паршиков Д.І. /_____/

Всього
прошито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою
17 (сімнадцять)
аркушів

Clinical Trial Report

GENA-03

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy,**

	immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII
6. Clinical trial phase	**3**
7. Clinical trial time frame	from **27-Dec-2010** through **06-Nov-2012**
8. Countries where the clinical trial was conducted	UK, Czech Republic, Poland, Russia, Turkey, France, Romania
9. Number of subjects	planned: ▪ 50 (2 x 25, allocated to cohorts of PTPs aged 6–12 years or 2–5 years) evaluable patients were needed to fulfil the European Medicines Agency (EMA) guideline for new FVIII concentrates ▪ **Up to 60 (2 x 30) patients** were to be enrolled to compensate for patient discontinuations. The pharmacokinetic (PK) properties of *Nuwiq* and the previously used FVIII concentrate were investigated in up to 13 patients (12 evaluable) of each age cohort actual: ▪ **59 PTPs** with severe haemophilia A were included in the study
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To assess clinical efficacy of *Nuwiq* in terms of prevention and treatment of (breakthrough) bleeding episodes (BEs) **Secondary objectives** ▪ To determine the PK (in up to 13 patients [12 evaluable] of each age group, 2 to 5 and 6 to 12 years) of *Nuwiq* in terms of the area under the curve (AUC), in vivo half-life ($T_{1/2}$), in vivo recovery (IVR), maximum plasma concentration (C_{max}), time to C_{max} (T_{max}), mean residence time (MRT), volume of distribution at steady state (V_{ss}), and clearance (CL); the results were compared with those obtained from a PK determination with the previously used FVIII concentrate ▪ To determine the incremental recovery of *Nuwiq* over time ▪ To investigate the immunogenic potential of *Nuwiq* by assessing the inhibitor titre ▪ To assess efficacy of *Nuwiq* in surgeries ▪ To assess safety of *Nuwiq* in terms of adverse event (AE) monitoring
11. Clinical trial design	Prospective, non-controlled, open-label, multinational, multicentre phase 3 study
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Severe haemophilia A (FVIII:C <1%) ▪ Age ≥2 and 12 years ▪ Previously treated with FVIII concentrate for at least 50 EDs

	▪ Immunocompetence (CD4+ count >200/µL) Human immunodeficiency virus (HIV)-negative or respective viral load <200 particles/µL or <400,000 copies/mL ▪ Freely given written informed consent by parents or legal guardian and by patients (depending on their developmental stage and intellectual capacity) **Exclusion criteria** ▪ Other coagulation disorder than haemophilia A ▪ Present or past FVIII inhibitor activity (≥ 0.6 Bethesda Units [BU]) ▪ Target joints ▪ Severe liver or kidney disease (alanine aminotransferase [ALT] and aspartame aminotransferase [AST] levels >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L) ▪ Receipt or scheduled receipt of immunomodulating drugs (other than anti-retroviral chemotherapy) such as alpha-interferon, prednisone (>10 mg/day), or comparable drugs ▪ Current participation in another clinical study ▪ Participation in another interventional clinical study with administration of investigational medicinal product (IMP) in the course of the past 3 months, except studies investigating already registered FVIII products
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant (r)FVIII concentrate for intravenous use. It was to be administered as an intravenous bolus injection at a maximum speed of 4 mL/minute. **Dosing** ***Pharmacokinetics*** 50 IU FVIII/kg (exact amount according to the labelled potency) for both *Nuwiq* and the previously used concentrate ***Prophylactic treatment*** All patients were treated prophylactically. They were infused every other day or 3 times weekly. The recommended dosage regimen was 30–40 IU FVIII/kg BW. Two dose escalations of each +5 IU FVIII/kg BW were allowed in case of an inadequate response (≥2 spontaneous BEs within one month). ***Treatment of breakthrough BEs*** The dosage (and duration) of treating spontaneous or traumatic BEs within the open treatment period depended both on the location and on the extent of bleeding, and on the clinical condition of the respective patient. Dosage recommendations were given as follows: ▪ *Minor haemorrhage:* 20–30 IU FVIII/kg BW every 12–24 hours until BE is resolved ▪ *Moderate to major haemorrhage:* 30–40 IU FVIII/kg BW. Repeat dose every 12–24 hours until BE is resolved

	▪ *Major to life-threatening BEs:* initial dose of 50–60 IU FVIII/kg BW. Repeat dose of 20–25 IU FVIII/kg BW every 8–12 hours until BE is resolved ***Surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery. Dosage recommendations were given as follows: ▪ *Minor surgeries including tooth extractions:* 25–30 IU FVIII/kg BW starting within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of approximately 50–60%. Repeated dose every 12–24 hours if needed. Trough level should be maintained at approximately 30%. ▪ *Major surgeries:* 50 IU FVIII/kg BW starting within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of approximately 100%. Repetition, if necessary, after 6–12 hours following initial administration and for at least 6 to 14 days, until healing is achieved and recurrence to the regular prophylactic treatment regimen is possible. Trough level should be maintained at approximately 50%.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	—
15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**Prophylactic treatment** The frequency of spontaneous breakthrough BEs under prophylactic treatment was calculated, and the efficacy of prophylaxis was assessed according to the frequency of BEs/months under prophylactic treatment using a 4-point objective scale: ▪ *Excellent:* Less than 0.75 spontaneous BE per month ▪ Good: Between 0.75 and 1 spontaneous BE per month ▪ *Moderate:* Between 1 and 1.5 spontaneous BEs per month ▪ *Poor:* More than 1.5 spontaneous BEs per month **Treatment of breakthrough BEs** Efficacy was assessed at the end of each BE using a 4-point objective scale: ▪ *Excellent:* Abrupt pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding within approximately 8 hours after a single infusion ▪ *Good:* Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8–12 hours after an infusion requiring up to 2 infusions for complete resolution ▪ *Moderate:* Probable or slight beneficial effect within approximately 12 hours after the first infusion requiring more than two infusions for complete resolution

	▪ *None:* No improvement within 12 hours, or worsening of symptoms, requiring more than 2 infusions for complete resolution **Surgical prophylaxis** ▪ Efficacy assessment (taking the intraoperative and overall assessment into account) after the end of the surgical prophylactic treatment phase, done both by the surgeon and by the haematologist ▪ Average and maximum expected estimated blood loss compared to the actual estimated blood loss
17. Safety endpoints	▪ Clinical safety was assessed by monitoring vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, and body temperature) at pre-defined timepoints, and by monitoring laboratory parameters and AEs throughout the study. ▪ Inhibitor activity was determined by the modified Bethesda assay (Nijmegen modification) at screening, immediately before both PK cycles and in the 48 hour sample of both PK cycles in patients participating in Phase I, 48 hours after the first IMP infusion in patients not participating in Phase I, after ED 10–15, after ED 50, after 3 months and after 6 months. Simultaneously, the anti-rhFVIII antibodies were measured. Inhibitors against FVIII and anti-rhFVIII antibodies were to be determined in addition in case an inhibitor development was suspected.
18. Statistical methods	No inferential analysis involving formal testing was planned in this uncontrolled trial. The sample size was determined by a Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline. Consequently, no formal sample size estimation was performed. The statistical analyses of the primary and secondary endpoints were descriptive.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	59 patients were enrolled in the study and analysed. All were males between 2 and 12 years of age; all were white and of non-Hispanic or non-Latino ethnicity. 24 patients had a family history of haemophilia and 4 had a family history of inhibitors. Genetic mutations were found in 56 patients and the most common defect was Intron 22 inversion (25 patients).
20. Efficacy outcomes	**Pharmacokinetics** In Part I of the study, the PK characteristics of the previously used FVIII concentrate (PK Cycle 1) and *Nuwiq* (PK Cycle 2) were analysed in 26 patients in the PK-PP population (13 patients aged 2–5 years and 13 patients aged 6–12 years). Mean AUC values when corrected for dose according to the CHR assay were almost identical for *Nuwiq* compared with the previous FVIII concentrate (AUC_{norm} 0.23 vs 0.24 h IU/mL/[IU/kg]). The mean IVRs of both groups were similar (1.876 vs 1.848%/IU/kg). The mean $T_{1/2}$ (9.73 vs 11.04 h), was slightly shorter and CL (4.89 vs 4.76 mL/h/kg) was slightly

	higher for *Nuwiq* than for the previous FVIII concentrates. For the previously used products, T_{max} was reached within 30 minutes in 80.8% of patients and for *Nuwiq* in 92.3% of patients. For the key PK parameters values for the OS assay followed a similar pattern to the CHR assay. When corrected for dose, the mean AUC values between the two groups were almost identical (AUC_{norm}: 0.24 vs 0.25 h IU/mL/[IU/kg]). The mean IVR was slightly higher (1.607 vs 1.591%/IU/kg) and $T_{1/2}$ slightly shorter (12.50 vs 13.12 hours) for *Nuwiq*. In patients aged 2–5 years, mean AUC_{norm} (0.22 vs 0.20 hr·IU/mL/[IU/kg]) and IVR (1.871 vs 1.683%/IU/kg) after administration of *Nuwiq* were slightly higher than those of the previously used concentrates according to the CHR assay; $T_{1/2}$ (9.49 vs 10.07 hours) and CL (5.40 vs 5.65 mL/h/kg) were slightly lower for *Nuwiq* than for the previous FVIII concentrates. T_{max} was reached within 30 minutes in 76.9% of patients for the previously used concentrates and in 100% of patients for *Nuwiq* at this time point. According to the OS assay, slightly lower mean values for *Nuwiq* were observed for AUC_{norm} (0.22 vs 0.21 hr·IU/mL/[IU/kg]). Mean values for IVR (1.572 vs 1.513%/IU/kg) and $T_{1/2}$ (11.91 vs 11.74 hours) were slightly higher for *Nuwiq* compared with previously used FVIII concentrate. In patients aged 6–12 years, mean values for AUC_{norm} were slightly lower with *Nuwiq* compared with previously used concentrates, (0.25 vs 0.28 hr·IU/mL/[IU/kg]. IVR (1.881 vs 2.000%/IU/kg); the mean $T_{1/2}$ (9.99 vs 11.94 h) was shorter after *Nuwiq* administration and CL (4.33 vs 3.93 mL/h/kg) was higher according to the CHR assay. Frequency distribution for T_{max} was the same for the previously used FVIII product and *Nuwiq*, with 84.6% of patients reaching T_{max} within 30 minutes in both cases. With the OS assay, the mean AUC_{norm} (0.26 vs 0.29 hr·IU/mL/[IU/kg]) was higher with previously treated concentrates compared with *Nuwiq*. The mean IVR (1.641 vs 1.669%/IU/kg) was comparable and $T_{1/2}$ (13.06 vs 14.51 h) was slightly shorter for *Nuwiq* than for the previous FVIII concentrates. Recovery at baseline was evaluated in 27 patients participating in the PK analysis and additionally for the 32 patients participating in the prophylactic treatment only (Phase II); 57 patients combined from these two populations were evaluated at 3 months and at 6 months. The mean incremental IVRs according to the CHR assay were above 1.5%/IU/kg for the ITT population (range 1.568–1.834%/IU/kg): the mean IVR values for the PK-PP population (i.e., the same patient population evaluated over time) ranged from 1.747 to 1.876%/IU/kg. IVRs were relatively stable across the time points for both the ITT and PK- PP populations. The mean IVR values between the two age

	subgroups did not show a particular trend, with the mean values for patients aged 2–5 years ranging from 1.446 to 1.871%/IU/kg for the ITT population and from 1.631 to 1.871%/IU/kg for the PK-PP population; for patients aged 6–12 years, mean IVR values ranged from 1.676 to 1.854%/IU/kg (ITT) and from 1.772 to 1.885%/IU/kg (PK-PP). For the OS assay, mean IVR values in the ITT population ranged from 1.419 to 1.575 overall, from 1.321 to 1.572 in patients aged 2–5 years and from 1.523 to 1.615 in patients aged 6–12 years. In the PK-PP population, mean IVR values ranged from 1.466 to 1.607%/IU/kg overall, from 1.368 to 1.572%/IU/kg in patients aged 2–5 years and from 1.546 to 1.641 in patients aged 6–12 years. **Prophylaxis** 59 patients received 5316 injections for prophylactic treatment, with a mean dose of 38.9 IU/kg per infusion during a mean of 89.8 EDs. The adherence to the prophylactic schedule was very good: 96.8% of all prophylactic infusions were administered within 3 days of the previous infusion. A total of 129 BEs were experienced by 39 patients during the prophylactic treatment period. Of these 129 BEs, 74 (57.4%) were traumatic, 45 (34.9%) were spontaneous and 10 (7.7%) were classified as "other". Of the 59 patients receiving *Nuwiq* for prophylaxis, 20 (33.9%) patients did not experience any BEs and 14 patients (23.7%) experienced only one BE during the study. Of the 59 patients receiving *Nuwiq* for prophylaxis, the overall efficacy (based on the monthly rate of BEs) for spontaneous BEs was excellent in 56 patients (94.9%), good in 1 patient (1.7%) [96.6% excellent or good] and moderate in 2 patients (3.4%) at the end of the study period (i.e., between start of prophylactic treatment and last prophylactic treatment + 2 days or completion visit, whichever came first). Efficacy in the treatment of traumatic BEs was excellent in 55 patients (93.2%), good in 3 patients (5.1%) [98.3% excellent or good] and poor in 1 patient (1.7 %). For all BEs, efficacy was excellent in 49 patients (83.1%), good in 5 patients (8.5%) [91.5% excellent or good], moderate in 3 patients (5.1%) and poor in 2 patients (3.4%). Prophylactic efficacy was comparable between the patients in the two age subgroups. The mean rate of spontaneous BEs was 0.123 BEs/month (median 0; range 0–1.13) at the end of the study. The monthly rate of spontaneous BEs was lower in patients aged 2 to 5 than in those aged 6 to 12 years (0.089 vs 0.156 BEs/month). The monthly rate of traumatic BEs was higher than that observed for spontaneous BEs, although rates in the two age groups followed a similar pattern. The mean rate of traumatic BEs was 0.192 BEs/month (median 0.129; range 0–1.53) at the end of the study; the monthly rate of traumatic

BEs was lower in patients aged 2 to 5 than in those aged 6 to 12 years (0.113 vs 0.268 BEs/month). The mean rate of all BEs was 0.338 BEs/month (median 0.156; range 0–1.70) at the end of the study; the monthly rate of all BEs was lower in patients aged 2 to 5 than in those aged 6 to 12 years (0.213 vs 0.459 BEs/month).

A large majority of the patients had a Haemophilia Joint Health Score (HJHS, gait and total score) of 0 at screening (mean 0.1 and 0.8, respectively), which is not unexpected in a population of young patients. The mean gait and total scores at the end of study were 0.1 and 0.6, respectively. However, this is highly skewed by one patient who had end-of-study gait score of 4 and a total score of 20 because he was bleeding in both ankles at the time of assessment. Overall, the historical dose and the dose administered in the current study were similar (503.94 vs 518.83 IU/kg/month, respectively) for patients receiving prophylaxis, whereas the monthly overall bleeding rate was approximately 15% lower at the end of current study compared with historical rates (0.419 vs 0.361 BE/month, respectively).

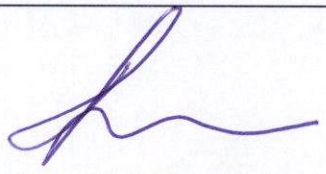
Treatment of breakthrough BEs

A total of 108 BEs (in 32 patients) were treated with *Nuwiq* during the study. Of the 108 BEs, 65 (60.2%) were traumatic, 36 (33.3%) were spontaneous and 7 (6.5%) were classified as "other". 61 (56.5%) of the BEs were minor, 46 (42.6%) were moderate to major and one (0.9%) was of unknown severity. There were no major to life-threatening bleeds.

The most frequent sites of bleeding were the ankle (21 BEs) and the knee (15 BEs). Other affected sites were the elbow, leg, arm, oral cavity, nose and other sites (including the hip, finger, wrist, head, eye, chest, skin, iliac, shoulder, shin, hamstring, foot, toe, thumb, incised wound on a foot, lost tooth, tibia, buttock, jaw, site of ureterocutaneostomy and a traumatic head bleed).

The median number of infusions used for the treatment of BEs across all severities was 1.0 and the mean number was 2.1 (range 1–22). The difference between the mean and median values is mainly due to 1 BE that was treated with 22 infusions. For the whole BLEED population, the mean dose of *Nuwiq* per infusion was 45.1±12.61 IU/kg (range 25–88 IU/kg) across all severities; it was 43.9±12.17 IU/kg for minor BEs and 45.7±12.84 IU/kg for moderate to major BEs. The median total dose used for the treatment of a BE was 1612.5 IU (range 500–33,000). During the study, 68.6% BEs were treated with one infusion and 81.3% with one or two infusions. Six (5.9%) BEs required 3 infusions and 4 (3.9%) BEs required 4 infusions. Two BEs each (2.0% each) required 5, 6

	and 8 infusions and 1 BE each (1.0% each) required 12, 15 and 22 infusions. Efficacy rating for on-demand treatment on the objective 4-point scale was excellent or good for 89 BEs (82.4%; excellent 71.3%, good 11.1%); 17 (15.7%) BEs had an efficacy rating of moderate and 2 (1.9%) BEs had an efficacy rating of "none". On-demand treatment efficacy of *Nuwiq* in the two age subgroups (2–5 and 6–12 years) was comparable to the overall efficacy. **Surgical prophylaxis** Six patients underwent 6 planned, major surgical procedures under *Nuwiq* prophylaxis. The surgeries were a circumcision, 4 port catheter implantations and a port catheter replacement. Actual blood loss was minimal (2–10 mL) and not higher than the maximum expected blood loss for all procedures. For 5 surgeries, the overall efficacy was rated as excellent by the surgeon and the haematologist; for one surgery (port catheter implantation) the efficacy could not be assessed as the patient was belatedly diagnosed with VWD and would not benefit from FVIII administration.
21. Safety outcomes	The safety population comprised all 59 enrolled patients who received a total of 5746 infusions of *Nuwiq* across all assessments. Of these infusions, 5316 (92.5%) were for prophylaxis, 216 (3.8%) were for the treatment of BEs, 41 (0.7%) wereadministered for surgical prophylaxis and 173 (3.0%) were for PK and recovery assessments. Patients had a mean of 96.1±21.97 days of exposure to *Nuwiq* and received a mean of 97.4±22.31 infusions and a mean total dose of 104,812.9±60,258.98 IU (3828.9±1115.86 IU/kg). A total of 124 treatment-emergent AEs were recorded in 38 of the 59 patients (64.4%). The majority (99/124, 79.8%) of AEs were mild and the remaining 25 (20.2%) were moderate; no severe AEs were reported. Overall, 116 of the 124 (93.5%) AEs were considered unrelated to *Nuwiq*, 2 (1.6%) AEs (headache and back pain) as possibly related, and 6 (4.8%) AEs (joint injury; iron deficiency anaemia; viral upper respiratory tract infection, a head injury and swelling/pain in the right ankle joint in the same patient) as unlikely to be related. All 8 AEs that were either possibly or unlikely to be related resolved without sequelae. Five patients experienced 7 SAEs, none of which were deemed related to *Nuwiq* administration. Among the 7 SAEs, there were two events (haemarthrosis and a port catheter infection) that can be considered consequences of haemophilia A or treatment complications that can occur with any FVIII concentrate. Two SAEs were a result of head injuries and the remaining 3 SAEs occurred simultaneously in one patient and represented an acute case of severe airway

	disease (acute tonsillitis and upper and lower respiratory tract infection). No deaths occurred during the study. There were no cases of thromboembolism, no cases of hypersensitivity reactions related to *Nuwiq* and no FVIII inhibitors were detected. In two patients, a non-inhibitory non-neutralising anti-FVIII antibody was detected at low titres that were present prior to first exposure with *Nuwiq* in both cases. These did not impact on the efficacy of treatment with *Nuwiq*. Three patients had haematological abnormalities that were rated as clinically significant. All 3 patients had a history of iron deficiency anaemia or anaemia, and no AEs related to these abnormal values were noted in any of the 3 patients.
22. Conclusion (findings)	This analysis showed that the key PK characteristics of *Nuwiq* were comparable to the patients' previously used FVIII concentrates (plasma-derived and full-length recombinant) in a population of previously treated paediatric patients (aged 2–12 years). It further indicated efficacy of *Nuwiq* during prophylaxis as well as for the treatment of breakthrough BEs and for surgical prophylaxis. The study moreover confirmed the favourable safety and tolerability of *Nuwiq* observed in adult PTPs in the GENA-08, -09 and -04 studies, with no occurrences of FVIII inhibitors or thromboembolic events in this paediatric population.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 5
8853 Lachen, Switzerland

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по клінічному випробуванню
GENA-03

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік*** */Nuwiq/*
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник, відповідальний за виробництво нерозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма АБ, Швеція**/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник, відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/** Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3 Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt 06847, Germany (м. Дессау-Росслау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

	Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника: **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)
4. Проведені дослідження:	**x** так □ ні якщо ні, надати обгрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Проспективне клінічне дослідження у дітей із тяжкою гемофілією А по вивченню клінічної ефективності, імуногенності, фармакокінетики та безпеки рекомбінантного фактора коагуляції крові VIII, отриманого з клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII)**
6. Фаза клінічного випробування	**3**
7. Період проведення клінічного випробування	з **27 грудня 2010** року по **06 листопада 2012** року
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Великобританія, Чеська Республіка, Польща, Росія, Туреччина, Франція, Румунія
9. Кількість суб'єктів	Запланованих: ▪ 50 (2 x 25, розподілені на когорти PTPs віком 6-12 років або 2-5 років) підходящих для оцінки пацієнтів було потрібно, щоб дотримуватися нормативної документації Європейського агентства лікарських засобів (EMA) по новим концентратам FVIII. ▪ **до 60 (2 x 30) пацієнтів** було включено, щоб компенсувати припинення дослідження пацієнтами. Фармакокінетичні (PK) властивості препарата *Нувік* і раніше використовуваного концентрата FVIII досліджували у 13 пацієнтів (12 підходящих для оцінки пацієнтів) кожної вікової когорти. Фактичних: **59 PTPs** із тяжкою гемофілією А було включено в дослідження.
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль:** ▪ Оцінити клінічну ефективність препарату *Нувік* через профілактику та лікування епізодів (проривних) кровотеч (BEs) **Вторинні цілі:** ▪ Визначити фармакокінетику (PK) (у 13 пацієнтів [12 підходящих для оцінки пацієнтів] кожної вікової групи, від 2 до 5 років і від 6 до 12 років) препарату *Нувік* з урахуванням

	площі під кривою (AUC), періоду напіввиведення in vivo ($T_{1/2}$), відновлення in vivo (IVR), максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}), середнього часу утримання препарату (MRT), об'єму розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) і кліренсу (CL); результати порівнювали з результатами, отриманими від визначення РК у раніше використовуваного концентрату FVIII ▪ Визначити поступове відновлення препарату *Нувік* у часі ▪ Дослідити імуногенний потенціал препарату *Нувік* за допомогою оцінки титру інгібіторів ▪ Оцінити ефективність препарату *Нувік* при хірургічних втручаннях ▪ Оцінити безпеку препарату Нувік з урахуванням моніторингу небажаного явища (AE)
11. План клінічного випробування	Проспективне, не контрольоване, відкрите, міжнародне, багатоцентрове дослідження 3 фази.
12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Тяжка гемофілія А (FVIII:C < 1%) ▪ Вік ≥ 2 до 12 років ▪ Раніше ліковані концентратом FVIII, принаймні, протягом 50 днів прийому препарату (EDs) ▪ Зі здоровим імунітетом (кількість CD4+ > 200/мкл) Негативний результат аналізу на вірус імунодефіциту людини (HIV) або вірусне навантаження < 200 частин/мкл або < 400,000 копій/мл ▪ Добровільно надана письмова інформована згода батьками чи законним опікуном або пацієнтами (в залежності від їх стадії розвитку та інтелектуальних можливостей). **Критерії виключення** ▪ Інші порушення згортання крові, крім гемофілії А ▪ Активність інгібіторів до FVIII в даний час або в минулому (≥ 0,6 Бетезда одиниць) ▪ Суглоби-мішені ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотренсферази [ALT] чи аспартатамінотрансферази [AST] у 5 разів перевищують верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л) ▪ Отримує чи планує отримувати імуно-модулюючі препарати (крім антиретровірусної хіміотерапії), такі як альфа-інтерферон, преднізон (> 10 мг/день) або подібні препарати ▪ Участь в іншому клінічному дослідженні в даний час ▪ Участь в іншому інтервенційному клінічному дослідженні з введенням досліджуваного лікарського препарату (IMP) протягом останніх 3-х місяців, окрім досліджень, де вивчаються вже зареєстровані препарати FVIII.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові rFVIII із делецією B-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину.

	Дозування ***Фармакокінетика*** 50 МО FVIII/кг (точна кількість відповідно до заявленої активності) як для препарату *Нувік*, так і для раніше використовуваного концентрату ***Профілактичне лікування*** Всі пацієнти отримували лікування профілактично. Їм вводили препарат через день або 3 рази на тиждень. Рекомендована схема прийому препарату була 30-40 МО FVIII/кг маси тіла (BW). Дозволялось збільшення двох доз кожної на + 5 МО FVIII/кг маси тіла у разі недостатнього відгуку (≥ 2 спонтанних BEs протягом одного місяця). ***Лікування епізодів прориваних кровотеч (BEs)*** Дозування (та тривалість лікування) спонтанних або травматичних BEs протягом відкритого періоду лікування залежали як від місця, так і від ступеню (тривалості) кровотечі, а також від клінічного стану відповідного пацієнта. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Незначна кровотеча*: 20-30 МО FVIII/кг маси тіла кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Помірна чи велика (обширна) кровотеча*: 30-40 МО FVIII/кг маси тіла. Повторювати дозу кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Великі чи загрозливі для життя BEs:* початкова доза 50-60 МО FVIII/кг маси тіла. Повторювати дозу 20-25 МО FVIII/кг маси тіла кожні 8-12 годин до припинення ВЕ. ***Профілактика хірургічних інфекцій*** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Малі хірургічні втручання, включаючи видалення зубів*: 25-30 МО FVIII/кг маси тіла протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 50-60%. Повторювати дозу кожні 12-24 годин, при необхідності. Потрібно підтримувати приблизно 30% мінімальний рівень. ▪ *Обширні хірургічні втручання*: 50 МО FVIII/кг маси тіла протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 100%. При необхідності, повторювати через 6-12 годин після першого введення і протягом, принаймні, 6 - 14 днів до повного одужання та доки буде можливим повернення до регулярного режиму профілактичного лікування. Потрібно підтримувати приблизно 50% мінімальний рівень.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	-

15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Профілактичне лікування** Підраховували частоту епізодів спонтанних проривних BEs при профілактичному лікуванні, та оцінювали ефективність профілактики відповідно до частоти BEs в місяць при профілактичному лікуванні з використанням 4-бальної цільової шкали: ▪ *Відмінна*: менш ніж 0,75 спонтанних BE на місяць ▪ *Гарна*: від 0,75 до 1 спонтанних BE на місяць ▪ *Помірна*: від 1 до 1,5 спонтанних BEs на місяць ▪ *Низька*: більше 1,5 спонтанних BEs на місяць **Лікування епізодів проривних BEs** Ефективність оцінювали наприкінці кожної BE, використовуючи 4-бальну цільову шкалу: ▪ *Відмінна*: раптове полегшення болю та/або беззаперечне покращення об'єктивних ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після однократної інфузії ▪ *Гарна*: певне полегшення болю та/або покращення ознак кровотечі протягом приблизно 8-12 годин після інфузії, що потребувало до 2 інфузій для повного одужання ▪ *Помірна*: вірогідний або незначний сприятливий ефект протягом приблизно 12 годин після першої інфузії, що потребувало більше двох інфузій для повного одужання ▪ *Відсутня*: відсутність покращення протягом 12 годин або погіршення симптомів, що потребувало більше 2 інфузій для повного одужання. **Профілактика хірургічних інфекцій** ▪ Ефективність оцінювали (враховуючи інтраопераційну та загальну оцінку) наприкінці етапу профілактики хірургічних інфекцій, як хірург, так і гематолог ▪ Середню та максимальну очікувану підраховану втрату крові порівнювали з фактичною підрахованою втратою крові.
17. Кінцеві точки безпеки	▪ Клінічну безпеку оцінювали шляхом моніторингу основних показників життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання та температура тіла) у заздалегідь визначені моменти часу та шляхом моніторингу лабораторних показників і небажаних явищ (AEs) на протязі усього дослідження. ▪ Активність інгібіторів визначали шляхом модифікованого Бетезда-аналізу (модифікація Неймеген) під час скринінгу, відразу перед обома PK циклами в 48-годинному зразку обох PK циклів у пацієнтів, які приймали участь у Фазі I, через 48 годин після першої інфузії досліджуваного лікарського препарату (IMP) у пацієнтів, які не приймали участь у Фазі I,

	через 10 - 15 днів прийому препарату (EDs), через 50 ED, через 3 місяці та через 6 місяців. Одночасно вимірювали антитіла до rhFVIII. Інгібітори до FVIII та антитіла до rhFVIII визначали додатково у разі підозри розвитку інгібіторів.
18. Статистичні методи	Ніякого інференційного аналізу з проведенням формального тестування не планувалось у цьому неконтрольованому дослідженні. Об'єм вибірки був визначений директивою Комітету по лікарським препаратам для медичного застосування (CHMP). Отже, ніякого формального підрахунку об'єму вибірки не проводилось. Статистичні аналізи первинної та вторинної кінцевих точок були описовими.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	В дослідження було включено і проаналізовано 59 пацієнтів. Всі вони були чоловічої статі віком від 2 до 12 років; всі були європеоїдної раси та неіспанського чи нелатиноамериканського походження. 24 пацієнта мали в анамнезі гемофілію, а 4 мали в анамнезі інгібітори. Генетичні мутації були виявлені у 56 пацієнтів і найбільш частим дефектом була інверсія 22 інтрону (25 пацієнтів).
20. Показники ефективності	**Фармакокінетика** У Частині I дослідження, PK характеристики раніше використовуваного концентрату FVIII (PK Цикл 1) та препарату *Нувік* (PK Цикл 2) аналізували у 26 пацієнтів у вибірці PK-PP (13 пацієнтів віком 2-5 років і 13 пацієнтів віком 6-12 років). Середні значення AUC_{norm}, скориговані для дози відповідно до CHR аналізу були майже ідентичними для препарату *Нувік* порівняно з попереднім концентратом FVIII (AUC_{norm} 0,23 порівняно з 0,24 год.•МО/мл/[МО/кг]). Середні IVRs в обох групах були подібними (1,876 порівняно з 1,848%/МО/кг). Середнє значення $T_{1/2}$ (9,73 порівняно з 11,04 год.) було трохи коротшим, а CL (4,89 порівняно з 4,76 мл/год./кг) був трохи вищим для препарату *Нувік*, ніж для попередніх концентратів FVIII. Для раніше використовуваних препаратів, T_{max} був досягнутий через 30 хвилин у 80,8% пацієнтів і для препарату *Нувік* – у 92,3% пацієнтів. Для ключових PK параметрів, значення для OS аналізу були подібними для CHR аналізу. Скориговані для дози, середні значення AUC між двома групами були майже ідентичними (AUC_{norm}: 0,24 порівняно з 0,25 год.МО/мл/[МО/кг]). Середнє значення IVR було трохи вищим (1,607 порівняно з 1,591%/МО/кг), а $T_{1/2}$ було трохи коротшим (12,50 порівняно з 13,12 годин) для препарату *Нувік*. У пацієнтів віком 2-5 років, середня AUC_{norm} (0,22 порівняно з 0,20 год.·МО/мл/[МО/кг]) і IVR (1,871 порівняно з 1,683%/МО/кг) після введення препарату *Нувік* були трохи вищими, ніж у раніше використовуваних концентратів відповідно до CHR аналізу; $T_{1/2}$ (9,49 порівняно з 10,07 годин) і CL (5,40 порівняно з 5,65 мл/год./кг) були трохи нижчими для препарату *Нувік*, ніж для попередніх концентратів FVIII. T_{max} був досягнутий через 30 хвилин у 76,9% пацієнтів для раніше використовуваних концентратів і у 100% пацієнтів для препарату *Нувік* у цей

момент часу. Відповідно до OS аналізу, трохи нижчі середні значення для препарату *Нувік* спостерігались по AUC_{norm} (0,22 порівняно з 0,21 год.·МО/мл/[МО/кг]). Середні значення IVR (1,572 порівняно з 1,513%/МО/кг) і $T_{1/2}$ (11,91 порівняно з 11,74 годин) були трохи вищими для препарату *Нувік* порівняно з раніше використовуваним концентратом FVIII.

У пацієнтів віком 6-12 років, середні значення AUC_{norm} були трохи нижчими для препарату Нувік порівняно з раніше використовуваними концентратами (0,25 порівняно з 0,28 год.·МО/мл/[МО/кг]). IVR (1,881 порівняно з 2,000%/МО/кг); середнє значення $T_{1/2}$ (9,99 порівняно з 11,94 год.) був коротшим після введення препарату *Нувік*, а CL (4,33 порівняно з 3,93 мл/год./кг) був вищим відповідно до CHR аналізу. Розподіл частоти для T_{max} був однаковим для раніше використовуваного препарату FVIII і препарату *Нувік*, при цьому 84,6% пацієнтів досягли T_{max} протягом 30 хвилин в обох випадках. В OS аналізі, середня AUC_{norm} (0,26 порівняно з 0,29 год.·МО/мл/[МО/кг]) була вищою у раніше використовуваних концентратів порівняно з препаратом *Нувік*. Середнє значення IVR (1,641 порівняно з 1,669%/МО/кг) було порівняним, а $T_{1/2}$ (13,06 порівняно з 14,51 год.) було трохи коротшим для препарату *Нувік*, ніж для раніше використовуваних концентратів FVIII.

Відновлення у вихідних умовах оцінювали у 27 пацієнтів, які приймали участь у PK аналізі, та додатково у 32 пацієнтів, які приймали участь лише у профілактичному лікуванні (Фаза II); 57 пацієнтів, об'єднаних із цих двох вибірок, оцінювали через 3 місяці та через 6 місяців. Середні поступові відновлення (IVRs) відповідно до CHR аналізу були вище 1,5%/МО/кг для вибірки ITT (діапазон 1,568 – 1,834 %/МО/кг): середні значення IVR для вибірки PK-PP (тобто, та сама популяція пацієнтів, оцінювана у часі) коливались у діапазоні від 1,747 до 1,876 %/МО/кг. IVRs були відносно стабільними в моменти часу як для вибірки ITT, так і для вибірки PK-PP. Середні значення IVR між двома віковими підгрупами не продемонстрували особливої зміни (динаміки), при цьому середні значення для пацієнтів віком 2-5 років коливались у діапазоні від 1,446 до 1,871%/МО/кг для вибірки ITT і в діапазоні від 1,631 до 1,871%/МО/кг для вибірки PK-PP; для пацієнтів віком 6-12 років середні значення IVR коливались у діапазоні від 1,676 до 1,854%/МО/кг (ITT) і в діапазоні від 1,772 до 1,885%/МО/кг (PK-PP).

В OS аналізі, середні значення IVR у вибірці ITT коливались у діапазоні від 1,419 до 1,575 в цілому, в діапазоні від 1,321 до 1,572 у пацієнтів віком 2-5 років і від 1,523 до 1,615 – у пацієнтів віком 6-12 років. У вибірці PK-PP середні значення IVR коливались у діапазоні від 1,466 до 1,607%/МО/кг в цілому, в діапазоні від 1,368 до 1,572%/МО/кг у пацієнтів віком 2-5 років і від 1,546 до 1,641 – у пацієнтів віком 6-12 років.

Профілактика

59 пацієнтів отримували 5316 ін'єкцій для профілактичного лікування, в середній дозі 38,9 МО/кг на інфузію протягом в середньому 89,9 днів прийому препарату (EDs). Дотримання профілактичного графіку було дуже гарним: 96,8% всіх

	профілактичних інфузій вводились протягом 3 днів після попередньої інфузії. Всього 129 BEs зазнали 39 пацієнтів під час періоду профілактичного лікування. Із цих 129 BEs, 74 (57,4%) були травматичними, 45 (34,9%) були спонтанними і 10 (7,7%) були класифіковані як «інші». Із 59 пацієнтів, які отримували препарат *Нувік* для профілактики, 20 (33,9%) пацієнтів не зазнали жодних BEs, а 14 пацієнтів (23,7%) зазнали лише одну BE під час дослідження. Із 59 пацієнтів, які отримували препарат *Нувік* для профілактики, загальна ефективність (що базувалася на місячному показнику BEs) для спонтанних BEs була відмінною у 56 пацієнтів (94,9%), гарною - у 1 пацієнта (1,7%) [96,6% відмінна чи гарна] і помірною - у 2 пацієнтів (3,4%) наприкінці періоду дослідження (тобто, між початком профілактичного лікування та останнім профілактичним лікуванням + 2 дні візиту завершення дослідження, в залежності від того, що відбулось першим). Ефективність лікування травматичних BEs була відмінною у 55 пацієнтів (93,2%), гарною - у 3 пацієнтів (5,1%) [98,3% відмінна чи гарна] і низькою - у 1 пацієнта (1,7%). Для всіх BEs, ефективність була відмінною у 49 пацієнтів (83,1%), гарною - у 5 пацієнтів (8,5%) [91,5% відмінна чи гарна], помірною - у 3 пацієнтів (5,1%) і низькою - у 2 пацієнтів (3,4%). Профілактична ефективність була порівняною між пацієнтами в двох вікових підгрупах. Середній показник спонтанних BEs був 0,123 BEs на місяць (середнє значення 0; діапазон 0-1,13) наприкінці дослідження. Місячний показник спонтанних BEs був нижчий у пацієнтів віком від 2 до 5 років, ніж у пацієнтів віком від 6 до 12 років (0,089 порівняно з 0,156 BEs на місяць). Місячний показник травматичних BEs був вищий, ніж місячний показник, що спостерігався при спонтанних BEs, хоча показники у двох вікових групах були схожими. Середній показник травматичних BEs був 0,192 BEs (середнє значення 0,129; діапазон 0-1,53) наприкінці дослідження; місячний показник травматичних BEs був нижчий у пацієнтів віком від 2 до 5 років, ніж у пацієнтів віком від 6 до 12 років (0,113 порівняно з 0,268 BEs на місяць). Середній показник всіх BEs становив 0,338 BEs на місяць (середнє значення 0,156; діапазон 0-1,70) наприкінці дослідження; місячний показник всіх BEs був нижчий у пацієнтів віком від 2 до 5 років, ніж у пацієнтів віком від 6 до 12 років (0,213 порівняно з 0,459 BEs на місяць). Значна більшість пацієнтів мали оцінку функціонального стану суглобів при гемофілії (HJHS, хода та загальні показники) 0 під час скринінгу (в середньому 0,1 і 0,8, відповідно), що є передбачуваним у популяції молодих пацієнтів. Середнє значення ходи та загальні показники наприкінці дослідження були 0,1 і 0,6, відповідно. Проте, це було надто спотворено одним пацієнтом, який мав показник ходи 4 і загальний показник 20 наприкінці дослідження, тому що він мав кровотечу в обох гомілках на момент оцінки. В цілому, доза в минулому та доза, що вводилась у поточному дослідженні, були подібними (503,94 порівняно з 518,83 МО/кг/місяць, відповідно) у пацієнтів, які отримували

	профілактику, в той час як місячний загальний показник кровотеч був приблизно на 15% нижчий наприкінці поточного дослідження порівняно з показниками в минулому (0,419 порівняно з 0,361 ВЕ/місяць, відповідно). **Лікування прориних BEs** Всього 108 BEs (у 32 пацієнтів) лікували препаратом *Нувік* під час дослідження. Із 108 BEs, 65 (60,2%) були травматичними, 36 (33,3%) були спонтанними та 7 (6,5%) були класифіковані як «інші». 61 (56,5%) BEs були незначними, 46 (42,6%) були помірними або обширними, і одна (0,9%) була невідомого ступеню тяжкості. Великих або загрозливих для життя кровотеч не було. Найбільш частими ділянками кровотечі були: гомілка (21 BEs) та коліно (15 BEs). Іншими ураженими ділянками були: лікоть, нога, рука, ротова порожнина, ніс і інші ділянки (включаючи стегно, палець, зап'ясток, голову, око, грудну клітину, здухвинну область, плече, гомілкову кістку, підколінне сухожилля, стопу, палець ноги, великий палець руки, різану рана на стопі, втрачений зуб, великогомілкову кістку, сідниці, щелепу, місце проведеної уретерокутанеостомії та травматичну кровотечу з голови). Серединна кількість інфузій, що використовувались для лікування BEs всіх ступенів тяжкості, дорівнювала 1,0, а середня кількість дорівнювала 2,1 (діапазон 1 - 22). Різниця між середнім і серединним значеннями виникала головним чином через 1 BE, яку лікували 22 інфузіями. Для всієї вибірки BLOOD, середня доза препарату *Нувік* на одну інфузію становила 45,1 ± 12,61 МО/кг (діапазон 25 – 88 МО/кг) для всіх ступенів тяжкості; вона була 43,9 ± 12,17 МО/кг для незначних BEs і 45,7 ± 12,84 МО/кг для помірних або обширних BEs. Серединна загальна доза, що використовувалась для лікування BE, була 1612,5 МО (діапазон 500 – 33,000). Під час дослідження, 68,6% BEs лікували однією інфузією, а 81,3% - однією чи двома інфузіями. Шість (5,9%) BEs потребували 3 інфузії, а 4 (3,9%) BEs потребували 4 інфузії. Кожні дві BEs (2,0% кожна) потребували 5, 6 і 8 інфузій, а кожна 1 BE (1,0% кожна) потребувала 12, 15 і 22 інфузії. Показник ефективності для лікування по необхідності за 4-бальною цільовою шкалою був відмінним або гарним для 89 BEs (82,4%; відмінний 71,3%, гарний 11,1%); 17 (15,7%) BEs мали показник ефективності помірний, а 2 (1,9%) мали показник ефективності «відсутній». Ефективність лікування по необхідності препаратом *Нувік* у двох вікових підгрупах (2-5 і 6-12 років) була порівняною з загальною ефективністю. **Профілактика хірургічних інфекцій** Шість пацієнтів перенесли 6 запланованих, обширних хірургічних втручань при профілактиці препаратом *Нувік*. Хірургічними втручаннями були: обрізання крайньої плоті, імплантації 4 порт-катетерів і заміна порт-катетера. Фактична втрата крові була мінімальною (2-10 мл) і не більшою, ніж максимально очікувана втрата крові для всіх втручань. Для 5

	хірургічних втручань, загальна ефективність оцінювалась як відмінна хірургом і гематологом; для одного хірургічного втручання (імплантація порт-катетера) ефективність не можна було оцінити, оскільки пацієнту з запізненням був встановлений діагноз хвороби фон Віллебранда (VWD) і він не отримав лікувального ефекту від введення FVIII.
21. Показники безпеки	Вибірка для оцінки безпеки складалась із 59 включених у дослідження пацієнтів, які отримали всього 5746 інфузій препарату *Нувік* під час усіх оцінок. Із цих інфузій, 5316 (92,5%) були проведені для профілактики, 216 (3,8%) були проведені для лікування BEs, 41 (0.7%) вводились для профілактики хірургічних інфекцій і 173 (3,0%) – для оцінки ПК і відновлення. Пацієнти мали в середньому 96,1 ± 21,97 днів прийому препарату *Нувік* і отримували в середньому 97,4 ± 22,31 інфузій і середню загальну дозу 104,812.9 ± 60,258.98 МО (3828,9 ± 1115,86 МО/кг). Всього було зареєстровано 124 небажаних явищ (AEs), пов'язаних із лікуванням у 38 із 59 пацієнтів (64,4%). Більшість (99/124, 79,8%) AEs були легкими, а інші 25 (20,2%) були помірними; про тяжкі AEs не повідомлялося. Всього 116 із 124 (93,5%) AEs вважалися такими, що не пов'язані з препаратом *Нувік*, 2 (1,6%) AEs (головний біль і біль у спині) як можливо пов'язані та 6 (4,8%) AEs (травма суглобу; залізодефіцитна анемія; вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів; травма голови та набряк/біль у гомілковоступневому суглобі у того самого пацієнта) як малоймовірно пов'язані. Всі 8 AEs, що були можливо чи малоймовірно пов'язані з препаратом, зникли (минули) без наслідків. П'ять пацієнтів зазнали 7 серйозних небажаних явищ (SAEs), жодні з яких не вважалися пов'язаними з введенням препарату *Нувік*. Серед 7 SAEs було два явища (гемартроз і інфекція від порт-катетера), які можна вважати наслідками гемофілії А чи ускладненнями від лікування, що можуть виникати при застосуванні будь-якого концентрату FVIII. Дві SAEs були результатом травм голови, а інші 3 SAEs виникли одночасно у одного пацієнта та представляли собою гострий випадок тяжкого захворювання дихальних шляхів (гострий тонзиліт і інфекція верхніх та нижніх дихальних шляхів). Жодних смертей не траплялося під час дослідження. Не було випадків тромбоемболії, не було виявлено жодних випадків реакцій гіперчутливості та інгібіторів до FVIII, пов'язаних із препаратом *Нувік*. У двох пацієнтів було виявлено не-інгібіторне не-нейтралізуюче антитіло до FVIII у низьких титрах, які були присутні перед першим прийомом препарату *Нувік* в обох випадках. Вони не вплинули на ефективність лікування препаратом *Нувік*. У трьох пацієнтів були гематологічні порушення, які оцінювались як клінічно значущі. Всі 3 пацієнта мали в анамнезі залізодефіцитну анемію чи анемію, і жодних AEs, пов'язаних із цими порушеннями, не відмічалось у будь-якого з цих 3 пацієнтів.
22. Висновок (отримані резуль-	Цей аналіз показав, що ключові РК характеристики препарату

30 21

тати)	*Нувік* були порівнюваними з раніше використовуваними концентратами FVIII пацієнтів (отримані з плазми крові та повноланцюгові рекомбінантні) у вибірці раніше лікованих пацієнтів дитячого віку (віком 2-12 років). Він в подальшому вказував на ефективність препарату *Нувік* під час профілактики, а також для лікування проривних BEs і профілактики хірургічних інфекцій. Крім того, дослідження підтвердило сприятливу безпеку та переносимість препарату *Нувік*, що спостерігалися у дорослих PTPs в дослідженнях GENA-8, -09 і -04, при цьому не виникали інгібітори до FVIII або тромбоемболічні ускладнення у цієї групи пацієнтів дитячого віку.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) 18 липня 2023 року (П.І.Б) Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/* Віце-Президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології Октафарма АГ Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853, Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 21 (двадцять одна) сторінка .

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____/

Всього
прошито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою
21 (двадцять одни)
аркушів

Clinical Trial Report

GENA-04

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII

5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Clinical Study to Investigate The Long-Term Safety and Efficacy of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A**
6. Clinical trial phase	**3b**
7. Clinical trial time frame	from **21-Nov-2009** through **28-Jul-2011**
8. Countries where the clinical trial was conducted	Russia
9. Number of subjects	planned: **18 patients who had completed study GENA-09** actual: **18 patients**
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objectives** ▪ To investigate the long-term immunogenic potential of *Nuwiq* ▪ To assess the long-term tolerability of *Nuwiq* **Secondary objectives** ▪ To determine the long-term efficacy of *Nuwiq* during prophylactic treatment, in treatment of bleeding episodes (BEs) and in surgical prophylaxis in previously treated patients (PTPs) with severe haemophilia A ▪ To calculate the long-term incremental recovery of factor VIII coagulant activity (FVIII:C) for *Nuwiq*
11. Clinical trial design	Prospective, single-centre, uncontrolled, open-label, phase 3b study
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Participation in GENA-09 study ▪ Freely given written informed consent **Exclusion criteria** ▪ Other coagulation disorder than haemophilia A ▪ Present or past FVIII inhibitor activity (≥0.6 Bethesda units [BU]) ▪ Severe liver or kidney disease (alanine aminotransferase [ALAT] and aspartate aminotransferase [ASAT levels] >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L) ▪ Receiving or scheduled to receive immuno-modulating drugs (other than anti- retroviral chemotherapy) such as alpha-interferon, prednisone (equivalent to >10 mg/day), or similar drugs ▪ Participation in another interventional clinical study currently or during the past month, except in GENA-09
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant FVIII concentrate for intravenous use. It was to be administered as an intravenous bolus injection at a maximum speed of 4 mL/minute. **Dosing**

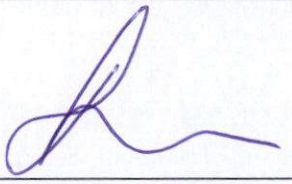
	IVR assessment 50 IU FVIII/kg (exact amount according to the labelled potency) ***Prophylactic treatment*** 30 + X IU FVIII/kg BW every other day until study completion. As only entire vials were infused, patients may have received slightly more than 30 IU/kg. X represents this difference. Two dose escalations of + 5 IU/kg BW each were allowed in case of an inadequate response (>2 spontaneous BEs during one month) ***On-demand treatment*** The following dosage recommendations were given: ▪ *Minor haemorrhage:* 20-30 IU FVIII/kg BW every 12-24 hours until BE resolution ▪ *Moderate to major haemorrhage:* 30-40 IU FVIII/kg BW, repeated every 12-24 hours until BE resolution ▪ *Major to life threatening BE:* an initial dose of 50-60 IU FVIII/kg BW and subsequently a dose of 20-25 IU FVIII/kg BW every 8-12 hours until BE resolution ***Surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery and the patient's individual incremental recovery. The following dosage recommendations were given: ▪ *Minor surgeries incl. tooth extractions:* 25-30 IU FVIII/kg BW within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of about 50-60%, repeated every 12-24 hours until healing was complete. Trough level was to be maintained at approximately 30%. ▪ *Major surgeries:* 50 IU FVIII/kg BW within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of approximately 100%, repeated if necessary after 6-12 hours initially and subsequently for ≥6 days until healing was complete. Trough levels were to be maintained at approximately 50%.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	—
15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**Prophylactic treatment** ***Secondary endpoints*** ▪ Frequency of spontaneous breakthrough bleeds/months under prophylactic treatment, assessed as excellent, good, moderate or poor according to the following criteria: – *Excellent:* Less than 0.75 spontaneous BEs per month

	– *Good:* Between 0.75 and 1 spontaneous BEs per month – *Moderate:* Between 1 and 1.5 spontaneous BEs per monthPoor: More than 1.5 spontaneous BEs per month ▪ Study drug consumption data (FVIII IU/kg per month, per year) per patient and in total **On-demand treatment** ***Secondary endpoint*** ▪ Efficacy rating at the end of each BE, according to the following criteria: – *Excellent:* Abrupt pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding within approximately 8 hours after a single infusion – *Good:* Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8–12 hours after an infusion, requiring up to 2 infusions for complete resolution – *Moderate:* Probable or slight beneficial effect within approximately 12 hours after the first infusion, requiring more than 2 infusions for complete resolution – *None:* No improvement within 12 hours or worsening of symptoms, requiring more than 2 infusions for complete resolution **Surgical prophylaxis** ***Secondary endpoints*** ▪ Overall efficacy assessment (taking the intra- and post-operative assessment into account) after the end of the surgical prophylactic treatment phase ▪ Average and maximum expected estimated blood loss compared to the actual estimated blood loss The overall efficacy assessment took into account both the intra- and post-operative assessments. Pre-, intra- and post-operative *Nuwiq* administrations were defined as follows: – *Pre-operative:* Any infusion given within 3 h before start of surgery – *Intra-operative:* Any infusion given during surgery – *Post-operative:* Any administration given following the final suture of the surgical incision until ≥2 days (minor surgery) or ≥6 days (major surgery) after surgery until healing was complete and the patient returned to regular prophylactic treatment regimen. Assessments were performed by both the surgeon and the haematologist according to the following criteria: Intra-operative efficacy:

	– *Excellent:* Intra-operative blood loss was lower than or equal to the average expected blood loss for the type of procedure performed in a patient with normal haemostasis and of the same sex, age, and stature. – *Good:* Intra-operative blood loss was higher than average expected blood loss but lower or equal to the maximal expected blood loss for the type of procedure in a patient with normal haemostasis. – *Moderate:* Intra-operative blood loss was higher than maximal expected blood loss for the type of procedure performed in a patient with normal haemostasis, but haemostasis was controlled. – *None:* Haemostasis was uncontrolled, necessitating a change in clotting factor replacement regimen. Post-operative efficacy: – *Excellent:* No postoperative bleeding or oozing that was not due to complications of surgery; all postoperative bleeding due to complications of surgery was controlled with *Nuwiq* as anticipated for the type of procedure. – *Good:* No postoperative bleeding or oozing that was not due to complications of surgery; control of postoperative bleeding due to complications of surgery required increased dosing with *Nuwiq* or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure. – *Moderate:* Some postoperative bleeding and oozing that was not due to complications of surgery; control of postoperative bleeding required increased dosing with *Nuwiq* or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure. – *None:* Extensive uncontrolled postoperative bleeding and oozing; control of postoperative bleeding required use of an alternate FVIII concentrate. **In vivo recovery** The IVR was calculated at 3-monthly intervals of treatment from the FVIII levels pre- infusion and the peak level obtained in the 30 and 60 minute post-infusion samples. The actual potency of *Nuwiq* was used for the calculation of recovery, which was performed with both the chromogenic and the one-stage assays. Recovery results over time were analysed.
17. Safety endpoints	***Primary endpoint*** ▪ Long-term safety of *Nuwiq*, particularly the long-term immunogenicity and tolerability. – Inhibitor activity was determined by the modified Bethesda assay (Nijmegen modification) prior to the first recovery assessment (if appropriate), every 3

	months and at the completion visit. The threshold definitions were ≥0.6 to <5 BU for a 'low titre' inhibitor and ≥5 BU for a 'high-titre' inhibitor. Anti-rhFVIII antibodies were measured at the same time-points. – General tolerability was assessed at each (scheduled or unscheduled) study visit. All adverse events (AEs) were documented by the investigator at each study visit. – Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature)surgical procedures: before, during and on the first post-operative day – Safety laboratory tests (haematology, ALAT, ASAT, and serum creatinine)
18. Statistical methods	The statistical analysis of all endpoints was exploratory. No confirmatory hypothesis testing was planned. Due to the limited number of patients, no stratification for any subgroup analyses was planned.

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	All 18 patients were white Caucasian adult males with severe haemophilia A (FVIII:C ≤1%). Baseline Haemophilia Joint Health Scores (HJHS) and monthly incidence of BEs were indicative of severe joint damage and poorly controlled haemophilia A.
20. Efficacy outcomes	**In vivo recovery** The mean IVR was in the range of 1.5- 2%/IU/kg and consistent with the expected values. **Prophylactic treatment** At study completion, 18 patients had received *Nuwiq* as prophylaxis for a mean of 219 exposure days and an average dosage of 34.61 IU/kg per exposure day. The average amount of *Nuwiq* patients received for prophylaxis was 497 IU/kg BW per month of study and 6,049 IU/kg BW per year. All patients had an improvement in their HJHS and BE frequency. Efficacy of the prophylactic treatment was deemed excellent (<0.75 BEs per month) in 17 (94%) patients and good (0.75-1 BEs per month) in 1 (6%) patient. Eight patients experienced 36 spontaneous bleedings and one experienced a bleeding due to trauma. On average, there were 0.11 spontaneous breakthrough bleedings per month per patient. Twenty (54%) BEs were considered minor and 17 (46%) moderate to major. The mean duration of bleeding was 1.34 days. **Treatment of BEs** A total of 75 infusions of *Nuwiq* were infused over 66 exposure days for the treatment of BEs. The mean duration of treatment was 1.78 days, with moderate to major bleeding required longer treatment than minor (2.65 days vs 1.05 days). Overall, 31 (84%) BEs were treated successfully (efficacy excellent or good), and for 3 BEs the efficacy was assessed as moderate and for another 3 as none. **Surgical prophylaxis** Three patients underwent a total of 7 planned surgical procedures, 4 minor and 3 major. No blood loss was observed during any minor surgeries. The average blood loss during major surgeries was 1,033 mL, which was lower than expected (1,250 mL). Intraoperative efficacy of all surgeries was rated as excellent by the surgeon and overall efficacy was rated as excellent for 4 (all minor) surgical procedures and as good for 3 (all major) surgeries by the surgeon and the haematologist.

21. Safety outcomes	The safety of *Nuwiq* was assessed in 18 patients with severe haemophilia A. Patients received a total of 4,110 *Nuwiq* infusions and had a mean of 226 days of exposure to *Nuwiq* across all assessments. The total mean dose of *Nuwiq* was 585,489 IU. Five AEs were recorded in 2 patients. There were no serious or severe AEs and no deaths in the study. One patient had very low titre of non-neutralising anti-rhFVIII antibodies at one measurement (completion visit) and only at one dilution and this AE was classed as probably related to the study drug. All AEs were moderate or mild in severity. Analysis of laboratory parameters showed few abnormalities and none of these were considered clinically relevant in the context of clinical management of haemophilia A. FVIII inhibitors were not detected in the study, and there were no thromboembolic events.
22. Conclusion (findings)	The results from this study indicate that *Nuwiq* was efficacious in long-term prophylaxis of patients with severe haemophilia A who have been inadequately treated in the past. It was also efficacious for the treatment of breakthrough BEs in patients receiving prophylaxis, and as prophylaxis in patients undergoing surgery. *Nuwiq* exhibited an excellent long-term safety, tolerability and immunogenicity profile with no occurrence of FVIII inhibitors.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

ЗВІТ ПО КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННЮ
GENA-04

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік /Nuviq/***
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник відповідальний за виробництво нерозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* Октафарма АБ, Швеція/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Sweden (м. Дессау-Рослау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника*: Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10, 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

4. Проведені дослідження:	X так ☐ ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося її проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Клінічне дослідження по вивченню довгострокової безпеки та ефективності рекомбінантного фактора коагуляції крові VIII, отриманого з клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII), у раніше лікованих пацієнтів із тяжкою гемофілією А**
6. Фаза клінічного випробування	**3b**
7. Період проведення клінічного випробування	з **21 листопада 2009** року по **28 липня 2011** року
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Росія
9. Кількість суб'єктів	запланованих: **18 пацієнтів, які завершили дослідження GENA-09** фактичних: **18 пацієнтів**
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинні цілі** ▪ Дослідити довгостроковий імуногенний потенціал препарату *Нувік* ▪ Оцінити довгострокову переносимість препарату *Нувік* **Вторинні цілі** ▪ Визначити довгострокову ефективність препарату *Нувік* під час профілактичного лікування, в лікуванні епізодів кровотеч (BEs) і в профілактиці хірургічних інфекцій у раніше лікованих пацієнтів (PTPs) із тяжкою гемофілією А ▪ Підрахувати довгострокове поступове відновлення коагулянтної активності фактору VIII (FVIII:C) для препарату *Нувік*
11. План клінічного випробування	Проспективне, одноцентрове, не-контрольоване, відкрите дослідження 3b фази
12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Участь у дослідженні GENA-09 ▪ Добровільно надана письмова інформована згода **Критерії виключення** ▪ Інші порушення згортання крові, крім гемофілії А ▪ Активність інгібіторів до FVIII в даний час або в минулому (≥ 0,6 Бетезда одиниць [BU]) ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотренсферази [ALAT] чи аспартатамінотрансферази [ASAT] у 5 разів перевищують верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л) ▪ Отримує чи планує отримувати імуно-модулюючі

	препарати (крім антиретровірусної хіміотерапії), такі як альфа-інтерферон, преднізон (еквівалентний > 10 мг/день) або подібні препарати ▪ Участь в іншому інтервенційному клінічному дослідженні в даний час або протягом останнього місяця, окрім GENA-09
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові rFVIII із делецією B-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину. **Дозування** ***Оцінка відновлення in vivo (IVR)*** 50 МО FVIII/кг (точна кількість відповідно до заявленої активності) ***Профілактичне лікування*** 30 + X МО FVIII/кг маси тіла через день до завершення дослідження. Оскільки вводили лише повні флакони, пацієнти можливо отримали трохи більше ніж 30 МО/кг. X означає цю різницю. Дозволялось збільшення двох доз кожної + 5 МО/кг маси тіла у разі недостатнього відгуку (>2 спонтанних BEs протягом одного місяця). ***Лікування по необхідності*** Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Незначна кровотеча*: 20-30 МО FVIII/кг маси тіла кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Помірна чи велика (обширна) кровотеча*: 30-40 МО FVIII/кг маси тіла кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Велика чи загрозлива для життя ВЕ:* початкова доза 50-60 МО FVIII/кг маси тіла і в подальшому доза 20-25 МО FVIII/кг маси тіла кожні 8-12 годин до припинення ВЕ. ***Профілактика хірургічних інфекцій*** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежала від типу хірургічного втручання та індивідуального поступового одужання пацієнта. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Малі хірургічні втручання, включаючи видалення зубів*: 25-30 МО FVIII/кг маси тіла протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня близько 50-60%, повторювати кожні 12-24 годин до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 30% мінімальний рівень. ▪ *Обширні хірургічні втручання*: 50 МО FVIII/кг маси тіла протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня близько 100%, повторювати при необхідності спочатку через 6-12 годин і в подальшому протягом ≥ 6 днів до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 50% мінімальні рівні.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	-

15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Профілактичне лікування** ***Вторинні кінцеві точки*** ▪ Частота спонтанних проривних кровотеч на місяць при профілактичному лікуванні оцінювалась як відмінна, гарна, помірна чи низька відповідно до наступних критеріїв: - *Відмінна*: менш ніж 0,75 спонтанних BEs на місяць - *Гарна*: від 0,75 до 1 спонтанних BEs на місяць - *Помірна*: від 1 до 1,5 спонтанних BEs на місяць - *Низька*: більше 1,5 спонтанних BEs на місяць. ▪ Дані по споживанню досліджуваного препарату (FVIII МО/кг на місяць, на рік) на одного пацієнта та в цілому **Лікування по необхідності** ***Вторинна кінцева точка*** ▪ Показник ефективності наприкінці кожної BE, відповідно до наступних критеріїв: - *Відмінна*: раптове полегшення болю та/або беззаперечне покращення об'єктивних ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після однократної інфузії. - *Гарна*: певне полегшення болю та/або покращення ознак кровотечі протягом приблизно 8-12 годин після інфузії, що потребувало до 2 інфузій для повного одужання. - *Помірна*: вірогідний або незначний сприятливий ефект протягом приблизно 12 годин після першої інфузії, що потребувало більше двох інфузій для повного одужання. - *Відсутня*: відсутність покращення протягом 12 годин або погіршення симптомів, що потребувало більше 2 інфузій для повного одужання. **Профілактика хірургічних інфекцій** ***Вторинні кінцеві точки*** ▪ Загальна оцінка ефективності (враховуючи інтра- та пост-операційну оцінку) після закінчення фази профілактики хірургічних інфекцій ▪ Середня та максимальна очікувана підрахована втрата крові порівняно з фактичною підрахованою втратою крові Загальна оцінка ефективності враховувала як інтра-, так і пост-операційну оцінки. Введення препарату *Нувік* до, під час і після хірургічного втручання визначались таким чином: - *Передопераційна*: будь-яка інфузія протягом 3 годин до початку хірургічного втручання - *Інтраопераційна*: будь-яка інфузія під час хірургічного втручання - *Пост-операційна*: будь-яке введення після остаточного зашивання хірургічного розрізу до ≥ 2 днів (мале хірургічне втручання) або ≥ 6 днів (велике хірургічне втручання) після операції до повного одужання та повернення пацієнта до звичайного режиму профілактичного лікування. Оцінки проводились як хірургом, так і гематологом відповідно

	до наступних критеріїв: Інтраопераційна ефективність: - *Відмінна*: інтраопераційна втрата крові була нижчою за чи рівною середній очікуваній втраті крові для типу втручання, що виконувалось у пацієнта з нормальним гемостазом і тієї ж статі, віку та статури. - *Гарна*: інтраопераційна втрата крові була вищою за середню очікувану втрату крові, але меншою за чи рівною максимальній очікуваній втраті крові для типу втручання у пацієнта з нормальним гемостазом. - *Помірна*: інтраопераційна втрата крові була вищою, ніж максимальна очікувана втрата крові для типу втручання, виконаного у пацієнта з нормальним гемостазом, але гемостаз був контрольованим. - *Відсутня*: гемостаз був неконтрольованим, що вимагало зміни режиму заміни фактора коагуляції крові. Пост-операційна ефективність: - *Відмінна*: відсутність пост-операційної кровотечі чи виділень, що не були спричинені ускладненнями хірургічного втручання; всі пост-операційні кровотечі через ускладнення після хірургічного втручання контролювали за допомогою препарату *Нувік*, як передбачалось для типу втручання. - *Гарна:* відсутність пост-операційної кровотечі чи виділень, що не були спричинені ускладненнями хірургічного втручання; контроль пост-операційної кровотечі через ускладнення після хірургічного втручання потребував збільшення дози препарату *Нувік* або додаткових інфузій, які спочатку не передбачалися для типу втручання. - *Помірна:* деякі пост-операційні кровотечі та виділення, що не були спричинені ускладненнями після хірургічного втручання; контроль пост-операційної кровотечі потребував збільшення дози препарату *Нувік* або додаткових інфузій, які спочатку не передбачалися для типу втручання. - *Відсутня*: обширна неконтрольована пост-операційна кровотеча та виділення; контроль пост-операційної кровотечі потребував використання альтернативного концентрату FVIII. **Відновлення in vivo** Підраховували відновлення in vivo (IVR) з інтервалами лікування 3 місяці із рівнів FVIII перед інфузією та максимального рівня, які отримували в зразках через 30 і 60 хвилин після інфузії. Фактичну активність препарату *Нувік* використовували для підрахунку відновлення, який проводили за допомогою хромогенного та одностадійного аналізів. Аналізували результати відновлення у часі.
17. Кінцеві точки безпеки	***Первинна кінцева точка*** ▪ Довгострокова безпека препарату *Нувік*, зокрема, довгострокова імуногенність і переносимість. - Активність інгібіторів визначали шляхом модифікованого Бетезда-аналізу (модифікація Неймеген) перед першою оцінкою відновлення (при необхідності) кожні 3 місяці та під час візиту завершення дослідження. Визначені порогові значення становили від ≥ 0,6 до < 5 БО для інгібітора з «низьким титром» і ≥ 5 БО для інгібітора з «високим титром».

	Антитіла до rhFVIII вимірювали в ті самі моменти часу. - Загальну переносимість оцінювали під час кожного (запланованого чи незапланового) візиту, передбаченого дослідженням. Всі небажані явища (AEs) були документально підтверджені дослідником під час кожного передбаченого дослідженням візиту. - Основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання, температура тіла) хірургічні процедури: до, під час і в перший післяопераційний день - Лабораторні дослідження безпеки (гематологія, ALAT, ASAT і креатинін сироватки крові)
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз всіх кінцевих точок був пошуковим. Ніякого дослідження підтверджуючої гіпотези не планувалось. Через обмежену кількість пацієнтів ніякої стратифікації для будь-яких аналізів підгруп не планувалось.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Всі 18 пацієнтів були дорослі чоловіки європеоїдної раси з тяжкою гемофілією А (FVIII:C ≤ 1%). Оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії (HJHS) та щомісячна частота виникнення BEs свідчили про тяжке ураження суглобів і погано контрольовану гемофілію А.
20. Показники ефективності	**Відновлення in vivo** Середнє IVR було в діапазоні 1.5-2%/МО/кг і відповідало очікуваним значенням. **Профілактичне лікування** При завершенні дослідження, 18 пацієнтів отримували препарат *Нувік* в якості профілактики протягом в середньому 219 днів прийому препарату (EDs) і в середній дозі 34,61 МО/кг на один день прийому. Середня кількість препарату *Нувік*, який пацієнти отримували для профілактики, становила 497 МО/кг маси тіла на місяць дослідження та 6,049 МО/кг маси тіла на рік. Всі пацієнти мали покращення в HJHS і частоті BE. Ефективність профілактичного лікування вважалась відмінною (< 0,75 BEs на місяць) у 17 (94%) пацієнтів і гарною (0,75-1 BEs на місяць) у 1 (6%) пацієнта. Вісім пацієнтів зазнали 36 спонтанних кровотеч і один - зазнав кровотечу через травму. В середньому, було 0,11 спонтанних проривних кровотеч на місяць на пацієнта. Двадцять (54%) BEs вважались незначними і 17 (46%) – помірними чи обширними. Середня тривалість кровотечі становила 1,34 днів. **Лікування епізодів кровотеч (BEs)** В цілому було проведено 75 інфузій препаратом *Нувік* протягом 66 днів прийому препарату для лікування BEs. Середня тривалість лікування становила 1,78 днів, при цьому помірна або велика (обширна) кровотеча вимагала більш тривалого лікування, ніж незначна (2,65 днів порівняно з 1,05 днів). Всього 31 (84%) BEs лікувались успішно (ефективність відмінна або гарна), для 3 BEs ефективність була оцінена як помірна, а для інших 3 - як відсутня. **Профілактика хірургічних інфекцій**

	Троє пацієнтів перенесли всього 7 запланованих хірургічних втручань, 4 незначних і 3 обширних. Ніякої втрати крові не спостерігалось під час будь-яких незначних хірургічних втручань. Середня втрата крові під час обширних хірургічних втручань становила 1,033 мл, що було менше, ніж очікувалось (1,250 мл). Інтраопераційна ефективність всіх хірургічних втручань оцінювалась як відмінна хірургом, а загальна ефективність оцінювалась як відмінна для 4 (всі незначні) хірургічних втручань і як гарна для 3 (всі обширні) хірургічних втручань хірургом і гематологом.
21. Показники безпеки	Безпеку препарату *Нувік* оцінювали у 18 пацієнтів із тяжкою гемофілією А. Пацієнти отримали всього 4,110 інфузій препарату *Нувік* і мали в середньому 226 днів прийому препарату *Нувік* на протязі всіх оцінювань. Загальна середня доза препарату *Нувік* становила 585,489 МО. П'ять небажаних явищ (AEs) було зареєстровано у 2 пацієнтів. У дослідженні не було серйозних або тяжких AEs і не було смертей. У одного пацієнта був дуже низький титр не-нейтралізуючих антитіл до rhFVIII під час одного вимірювання (візит завершення дослідження) і лише в одному розведенні, і це АЕ було класифіковано як вірогідно пов'язане з досліджуваним препаратом. Всі AEs були помірними або легкими за ступенем тяжкості. Аналіз лабораторних показників показав деякі зміни, та жодні з них не вважались клінічно значущими в контексті клінічного ведення гемофілії А. Інгібітори до FVIII не були виявлені в дослідженні, і не було ніяких тромбоемболічних ускладнень.
22. Висновок (отримані результати)	Результати цього дослідження вказують на те, що препарат *Нувік* був ефективним у довгостроковій профілактиці пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А, які в минулому не отримували належного лікування. Він також був ефективним для лікування проривних BEs у пацієнтів, які отримували профілактику, а також як профілактика у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання. Препарат *Нувік* продемонстрував відмінну довготривалу безпеку, переносимість і профіль імуногенності без виникнення інгібіторів до FVIII.

Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва) _____ */підписано/* _____ (підпис)

Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/*
Віце-президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології
Октафарма АГ
Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland
(м. Лахен, Швейцарія)

Дата: 18 липня 2023 р.

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито (п'ятнадцять) сторінок .

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____

Всього прошито (або прошнуровано), пронумеровано і скріплено печаткою

15 (п'ятнадцять) аркушів

Clinical Trial Report

GENA-05

(including ITI substudy)

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII

5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A**
6. Clinical trial phase	**3**
7. Clinical trial time frame	from **15-Mar-2013** through **20-Dec-2018** (patients undergoing ITI: **24-Mar-2020**)
8. Countries where the clinical trial was conducted	Belarus, Canada, France, Georgia, Germany, India, Italy, Moldova, Morocco, Poland, Portugal, Russian Federation, Slovenia, Spain, Ukraine, United Kingdom, and United States
9. Number of subjects	planned: **100** actual: **110**
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To investigate the immunogenicity of *Nuwiq* in previously untreated patients (PUPs) with severe haemophilia A (FVIII:C < 1%) **Secondary objectives** ▪ To assess the efficacy of *Nuwiq* during prophylactic treatment (based on the frequency of spontaneous break-through bleeds) ▪ To assess the efficacy of *Nuwiq* during treatment of bleeds ▪ To assess the efficacy of *Nuwiq* in surgical prophylaxis ▪ To assess the safety and tolerability of *Nuwiq*
11. Clinical trial design	Prospective, multicentre, multinational, open-label, non-controlled
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Male patients ▪ Severe Haemophilia A (FVIII:C <1%) ▪ No previous treatment with FVIII concentrates or other blood products containing FVIII ▪ Voluntarily given, fully informed written and signed consent obtained before any study-related procedures are conducted (obtained from the patient's parent/legal guardian) **Exclusion criteria** ▪ Diagnosis with a coagulation disorder other than haemophilia A ▪ Severe liver or kidney disease (alanine amino transferase (ALT) or aspartate transaminase (AST) levels >5 times of upper limit of normal, creatinine ▪ >120 µmol/L) ▪ Concomitant treatment with any systemic immunosuppressive drug ▪ Participation in another interventional clinical study currently or during the past 4 weeks

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant (r)FVIII concentrate for intravenous use. It was to be administered as an intravenous injection at a maximum speed of 4 mL/minute. **Dosing** Prophylactic treatment was recommended, but it was the decision of the responsible treating physician whether patients were treated prophylactically or on- demand. Patients could switch from on-demand to prophylactic treatment, or from prophylactic to on-demand treatment, during the course of the study. ***Prophylactic treatment*** Patients were to be treated prophylactically with a recommended dose of 20-50 IU FVIII/kg body weight (BW). Starting prophylaxis with the first bleeding episode (BE) was highly recommended. The frequency of treatment depended on the patient's clinical situation. For example, prophylaxis could be initiated with every other day injections (in order to keep the FVIII trough level >1%), or with once weekly injections, followed by twice and three times weekly, and every other day treatment. In cases of inadequate response, *Nuwiq* administration frequency or dose adjustments could be considered at the Investigator's discretion. ***On-demand treatment*** In case of any bleed, the patients could be treated on-demand. The dosage and duration of treatment of spontaneous or traumatic bleeds depended on the location and the extent of bleeding as well as on the clinical situation of the patient. Dosage recommendations were given as follows: ▪ *Minor haemorrhage:* 20-30 IU FVIII/kg BW to achieve an intended target peak level of about 40% to 60%. Repeat dose every 8-24 hours until BE is resolved. ▪ *Moderate to major haemorrhage:* 30-40 IU FVIII/kg BW to achieve an intended target peak level of about 60% to 80%. Repeat dose every 6-24 hours until BE is resolved. ▪ *Major to life-threatening haemorrhage:* initial dose of 40-60 IU FVIII/kg BW to achieve an intended target peak level of 100% to 120%. Repeat dose of 20-50 IU FVIII/kg BW every 6-12 hours until BE is resolved. ***Surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery and the patient's individual incremental FVIII recovery. Dosage recommendations were given as follows: ▪ *Minor surgeries including tooth extractions:* 25-30 IU FVIII/kg BW starting within 3 hours prior to surgery to

	achieve an intended target peak level of >30%. Repeat one dose every 12-24 hours if needed. Trough levels should be maintained at ≥30%. ▪ *Major surgeries:* 40-60 IU FVIII/kg BW within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of approximately 100%. Repeat if necessary after 6–12 hours initially and for at least 6–14 days until healing is complete and recurrence to regular prophylactic treatment is possible. Trough levels should be maintained at >50%. ***In vivo recovery (optional)*** Patients received 40 IU FVIII/kg BW for *in vivo* recovery evaluation. Blood samples were taken at baseline, 15 minutes and 1 hour after the Investigational Medical Product (IMP) administration. ***Immune tolerance induction (ITI) (if applicable)*** Patients who developed a clinically significant and non-transient inhibitor were offered to start ITI with the IMP. The modified Bonn Protocol for inhibitor elimination was recommended: ▪ *Low responders* (<5 Bethesda Units [BU/mL]) should receive 50-100 IU FVIII/kg BW daily or every second day. In case the inhibitor increases to 5 BU/mL or more, the patient should switch to the high responder regimen. ▪ *High responders* (≥5 BU/mL) should receive 100-150 IU FVIII/kg BW every 12 hours. Once the inhibitor had been eliminated (<0.6 BU/mL), the FVIII recovery was ≥66% of normal, and the half-life of FVIII was at least 6 hours, a continuous reduction of about 10% of the initial ITI dosage was to be initiated, until the patient had reached a prophylactic treatment regimen of 30-50 IU FVIII/kg BW every other day. Any other ITI approach was possible.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	—
15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**Prophylactic treatment** ▪ Frequency of spontaneous breakthrough bleeds under three times weekly or every other day prophylactic treatment, and in case of surgical prophylaxis. **On-demand treatment** ▪ Efficacy assessment at the end of each BE **In vivo recovery** ▪ In vivo recovery (calculated from the FVIII plasma levels before infusion and the peak level obtained from the 15 minutes and 1 hour post-infusion samples)

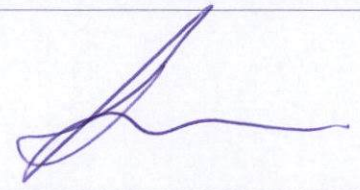
17. Safety endpoints	**Immunogenicity** ▪ FVIII inhibitor screen **Other safety variables** ▪ Adverse events ▪ Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, and body temperature) ▪ Safety laboratory parameters (red blood cell [RBC] count, white blood cell [WBC] count, haemoglobin, haematocrit, platelet count, alanine amino transferase [ALT], aspartate transaminase [AST], serum creatinine)
18. Statistical methods	No inferential analysis involving formal testing is planned in this non-controlled trial. The sample size was determined by a CHMP guideline current at the time the study was initiated. Consequently, no formal sample size estimation was performed. The statistical analyses of the primary and secondary endpoints were descriptive.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Of the 110 enrolled patients, 108 had data collected post-treatment with Human cl rhFVIII and were included in the ITT and safety analysis (SAF) populations. Age at screening in the safety population ranged from 0 to 146 months, with a median of 9.5 months. The majority of patients were White (82.4%); 13.0% were Asian and 1 patient (0.9%) was American Indian or Alaska Native. 42 (38.9%) had a family history of haemophilia, 13 (12.0%) had a family history of inhibitors to FVIII, and 73.1% of patients had a gene defect associated with a high risk of inhibitor formation.
20. Efficacy outcomes	Data from inhibitor-free periods were the focus of the efficacy analyses, to avoid bias that may result from the neutralising effect of inhibitors and/or the haemostatic effect of the increased doses administered during ITI treatment. **Prophylactic treatment** Efficacy of prophylactic treatment was evaluated by the monthly rate of spontaneous break-through bleeds (MBR) during time of prophylactic treatment assessed as excellent, good, moderate or poor. The overall prophylaxis efficacy assessment for spontaneous BEs at end of study (a programmed, objective assessment) was excellent (MBR <0.75) in 100 (98.0%) patients, moderate (MBR >1–1.5) in 1 (1.0%) patient, and poor (MBR >1.5) in 1 (1.0%) patient. For all types of BEs, the mean MBR was 0.385 (95% CI: 0.299–0.472) and the mean annualised bleeding rate (ABR) was 4.693 (95% CI: 3.635–5.751). For spontaneous BEs, the mean MBR was 0.080 (95% CI: 0.035–0.125) and mean annualised bleeding rate (ABR) was 0.976 (95% CI: 0.431–1.521). For patients on continuous prophylaxis (N=50), bleeding rates were lower: for spontaneous BEs, the mean MBR was 0.044 (95% CI: 0.019–0.069) and mean ABR was 0.536 (95% CI: 0.233–0.839) and for all types of BEs, the mean MBR was

	0.296 (95% CI: 0.207–0.386) and mean ABR was 3.609 (95% CI: 2.523–4.694). Of the 108 patients in the study, 99 patients experienced BEs, 94 patients had BEs that were treated with *Nuwiq*, and 85 patients had BEs during inhibitor-free periods that were treated with *Nuwiq*. The number of BEs in the BLEED population during inhibitor-free periods was 808 (in 85 patients); 294 (36.4%) occurred in 66 patients during prophylactic treatment, 502 (62.1%) in 51 patients during on demand treatment, 4 (0.5%) in 3 patients during surgical prophylaxis, and 8 (1.0%) in 4 patients during ITI treatment (patients could experience BEs in more than one of these categories). Of these 808 BEs, 196 (24.3%) were documented as spontaneous, 584 (72.3%) as traumatic, 4 (0.5%) post-operative, and 24 (3.0%) as other or unknown. Specific-site bleeds were most common in the knee (93 [11.5%]), oral cavity and ankle (both 76 [9.4%]), and arm, leg and nose (each 72 [8.9%]). 'Other' sites of bleeding accounted for the overall majority of bleeds characterised by multiple sites: 294 (36.4%). The efficacy assessment at end of a BE was based on an objective 4-point scale and done by the patient's parent(s)/legal guardian(s) (together with the Investigator in case of on-site treatment). The majority of BEs were rated as having excellent (63.4%, 510 BEs) or good (29.5%, 237 BEs) treatment efficacy; treatment efficacy was rated as moderate for 51 (6.3%) BEs and as none for 6 (0.7%) BEs. The mean number of infusions per episode was 1.4 infusions (± 1.08, range: 1-11), and the mean dose per BE/kg body weight was 51.3 IU/kg (± 49.54, range: 15-663). A total of 24 patients had 26 surgeries that were included in the SURG population. Of these, 13 patients had minor surgeries and 11 patients had major surgeries. Twenty-one of these surgeries had an overall efficacy assessment (based on objective 4-point scales) performed jointly by the haematologist and surgeon (the assessment was not performed for 5 surgeries), with 15 rated as having excellent efficacy, 3 having good efficacy, 2 moderate efficacy, and 1 with efficacy rated as "none". The surgery with efficacy rated as "none" was performed in a patient with inhibitors. **In vivo recovery** Recovery determinations were optional (but recommended) within the study. Notable FVIII plasma levels were evident in the blood at 15 minutes post-administration, and levels remained at a considerable concentration at 1 hour. Mean incremental IVR (% per IU/kg) ranged from 1.43 to 1.78. Half-lives and recovery determinations in ITI patients were used for the assessment of complete success of an ITI treatment. The recovery criterion (IVR ≥0.99 [66% of 1.5%/(IU/kg)]) was met in 7 (38.9%) patients, and the half-life criterion (half-life

	≥6 hours) was met in 6 (33.3%) patients of the 18 patients in the ITI efficacy analysis.
21. Safety outcomes	**Immunogenicity** The primary endpoint of this study was the evaluation of FVIII-inhibitor development in PUPs treated with *Nuwiq*. An inhibitor was assessed to be positive if the modified Bethesda assay (Nijmegen modification) resulted in a titre ≥0.6 BU/mL at any time point during the observation period. Of the 105 patients in the ITT population with at least one inhibitor test after ED1, 28 (26.7%; 95% CI: 18.5-36.2) developed inhibitors, all with ≤34 EDs prior to detection; 17 (16.2%; 95% CI: 9.7-24.7) patients developed high titre inhibitors and 11 (10.5%; 95% CI: 5.3-18.0) patients developed low titre inhibitors. Of the 28 patients who developed an inhibitor, 25 did so with ≤20 EDs prior to detection. The median number of EDs to first confirmed inhibitor activity was 11.0 days (range: 4-34). Logistic regression and Cox regression analyses indicated that high risk *F8* gene mutation and age ≤12 months at first treatment are independent prognostic factors for the development of inhibitors. **18 patients received ITI treatment in this study.** Of the 10 patients who had inhibitors but did not receive ITI treatment, 5 had low-titre inhibitors that could be eliminated by continuation of prophylactic treatment, without starting ITI (i.e. transient inhibitors), 4 declined ITI treatment, and 1 discontinued from the study on the date of ITI initiation due to an AE. **Other safety results** A total of 101 (93.5%) patients experienced treatment-emergent AEs; they were observed after 652 out of 25,551 infusions (2.6%) administered during the study in the SAF population. Of the 108 patients in the SAF population, 95 (88.0%) experienced mild AEs, 54 (50.0%) moderate AEs, and 27 (25.0%) severe AEs. The most commonly reported AEs were pyrexia (56.5% patients), nasopharyngitis (32.4%), Factor VIII inhibition (25.9%), anaemia (19.4%), and rhinitis (18.5%). Most AEs observed in the study represent those that would be expected in a population of PUPs observed over a long time (e.g. gastrointestinal disorders, infections, and pyrexia). All 19 patients in the ITI safety analyses experienced treatment-emergent AEs during ITI. The most commonly reported AEs during ITI were pyrexia (11 [57.9%] patients), nasopharyngitis (6 [31.6%] patients), and anaemia (5 [26.3%] patients). The only AE that occurred in more than a single patient during and after surgical interventions was anaemia, which occurred in 3 patients (Patients #05-41-01, #05-55-08, and #05-55-15).

	Anaemia was mild or moderate, not related to IMP according to the investigator, and resolved in each case. Anaemia does not appear to be due to blood loss during the surgeries as the maximum blood loss for these surgeries was 10 mL. There were no deaths in this study. 88 SAEs were documented in 48 (44.4%) patients. SAEs reported in more than 1 patient were Factor VIII inhibition (28 patients) (predefined as SAEs in the protocol), pyrexia (5 patients), haematoma (4 patients), and device related infection, device related sepsis, gastroenteritis, haemarthrosis, haemorrhagic anaemia, head injury, and pneumonia (each in 2 patients). At least possibly related SAEs, according to the investigator's assessment, were reported in 29 patients. These SAEs were Factor VIII inhibition (28 patients) and rash (1 patient). Factor VIII inhibition and rash are expected adverse reactions in PUPs treated with Factor VIII. 2 patients had AEs that led to the permanent discontinuation of study drug (urticaria and Factor VIII inhibition [primary reason for discontinuation was not initiating ITI treatment]). AEs assessed as related to IMP by the investigator were Factor VIII inhibition (28 patients), anaemia (2 patients), ecchymosis (2 patients), and haemorrhagic anaemia, hypersensitivity, pyrexia, rash, and urticaria (each in single patients). AEs assessed as related to IMP by the sponsor were Factor VIII inhibition (28 patients), pyrexia (20 patients), rash (5 patients), hypersensitivity (2 patients), and chills and urticaria (each in single patients). 78 patients (72.2%) experienced AEs that were temporally associated with 341 infusions, i.e. they occurred within 24 hours of the respective infusion. AEs related to other clinical laboratory abnormalities were blood alkaline phosphatase increased and serum ferritin decreased both in single patients. Clinically significant findings in vital signs consisted of increases in body temperature. Overall, *Nuwiq* was well tolerated during the study.
RESULTS OF ITI SUBSTUDY	**18 patients underwent ITI treatment.** Age at screening in the ITI population ranged from 0 to 17 months, with a median of 7.0 months. The majority of patients were White (88.9%); 2 (11.1%) were Asian. Thirteen of the 18 patients (72.2%) in the ITI population did not have a family history of inhibitors. For ITI treatment, patients had a mean (±SD) of 710.0±377.12 days of exposure to *Nuwiq*, a mean of 1059.4±757.8 infusions, and a mean total dose of 108,265.5±76,581 IU/kg BW.

	Of the 18 patients included in the ITI sub-study, 4 (22.2%) patients finished ITI according to protocol with complete success according to the investigator. Two further patients (11.1%) met all 3 success criteria despite the investigator not having documented complete success. One patient had partial success and 1 patient had a partial response (5.6% each). The remaining 10 patients had ITI failure, fulfilling none of the success criteria (3 due to therapy failure, 5 due to reaching 36 months of ITI treatment without reaching any success criterion, 1 due to withdrawn consent, and 1 due to permanent switch to another FVIII product). The number of success criteria fulfilled during the course of the study was 3 in 5 (27.8%) patients, at least 2 in 7 (38.9%) patients, at least 1 in 8 (44.4%) patients, and 0 in 10 (55.6%) patients. The inhibitor success criterion (FVIII:C inhibitor negative i.e.<0.6 BU/mL) was met in 8 (44.4%) patients, the recovery criterion (IVR ≥0.99 [66% of 1.5%/(IU/kg)]) was met in 7 (38.9%) patients, and the half-life criterion (half-life ≥6 hours) was met in 5 (27.8%) patients. All 18 patients experienced treatment-emergent AEs during ITI. SAEs occurred in 13 (72.2%) patients during ITI. Three (16.7%) patients experienced AEs assessed as probably/possibly related to study treatment by the investigator during ITI.
22. Conclusion (findings)	The primary objective of the study was to assess the immunogenicity of *Nuwiq* in patients with no previous treatment with FVIII concentrates or other blood products containing FVIII (PUPs), by frequently monitoring the patients for FVIII inhibitors. FVIII inhibitors were detected in 28/105 (26.7%) patients; 17 (16.2%) patients developed high titre inhibitors and 11 (10.5%) patients developed low titre inhibitors (which were transient in 5 patients). These results indicate a rate of inhibitor development for *Nuwiq* that is lower than that reported in the literature for PUPs treated with other recombinant Factor VIII products derived from hamster cell lines, and in line with the lower rates of inhibitor development seen with plasma-derived products in the SIPPET study. No inhibitors were detected in patients with non-null mutations. This study confirmed the efficacy of *Nuwiq* also in PUPs for prophylaxis, for the treatment of bleeding events, and for surgical prophylaxis, while also indicating favourable safety and tolerability consistent with that observed in previously treated patients (PTPs). Overall, the results of this study show that *Nuwiq* has an overall inhibitor rate of 26.7% and a high-titre inhibitor rate of 16.2% in PUPs, and confirms the excellent efficacy and safety profile seen in previous studies in PTPs (adults and children).

CONCLUSIONS OF ITI SUBSTUDY	ITI treatment in the ITI substudy was successful in 6 patients (33.3%), with a partial success/response in a further 2 patients (11.1%). Although lower than the success rates reported in the literature, comparisons may be confounded by several factors, including the respective study designs and patient populations. No new safety concerns were raised during ITI treatment with *Nuwiq*.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 5
8853 Lachen, Switzerland

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по клінічному випробуванню
GENA-05
(включаючи додаткове дослідження ITI)

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік /Nuwiq/***
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник, відповідальний за виробництво перозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма АБ, Швеція**/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник, відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/** Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3 Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt 06847, Germany (м. Дессау-Росслау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

	Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника: **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)
4. Проведені дослідження:	x так □ ні якщо ні, надати обгрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Імуногенність, ефективність і безпека лікування рекомбінантним фактором коагуляції крові VIII, отриманим із клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII) у раніше нелікованих пацієнтів із тяжкою гемофілією А**
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з **15 березня 2013** року по **20 грудня 2018** року (пацієнти перенесли ITI/індукція імунної толерантності: **24 березня 2020 року**)
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Білорусь, Канада, Франція, Грузія, Німеччина, Індія, Італія, Молдова, Марокко, Польща, Португалія, Російська Федерація, Словенія, Іспанія, Україна, Великобританія та Сполучені Штати Америки
9. Кількість суб'єктів	запланованих: **100** фактичних: **110**
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль:** ▪ Дослідити імуногенність препарату *Нувік* у раніше нелікованих пацієнтів (PUPs) із тяжкою гемофілією А (FVIII:C < 1%) **Вторинні цілі:** ▪ Оцінити ефективність препарату *Нувік* під час профілактичного лікування (на основі частоти спонтанних проривних кровотеч) ▪ Оцінити ефективність препарату *Нувік* під час лікування кровотеч ▪ Оцінити ефективність препарату *Нувік* у профілактиці хірургічних інфекцій ▪ Оцінити безпеку та переносимість препарату *Нувік*
11. План клінічного випробування	Проспективне, багатоцентрове, міжнародне, відкрите, неконтрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Пацієнти чоловічої статі ▪ Тяжка гемофілія А (FVIII:C < 1%) ▪ Раніше не ліковані концентратами FVIII або іншими

	препаратами крові, що містять FVIII ▪ Добровільно надана повна письмова та підписана форма інформованої згоди, отримана перед проведенням будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням (отримана від батьків/законного опікуна пацієнта). **Критерії виключення** ▪ Інший діагноз порушення коагуляції крові, крім гемофілії А ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотрансферази (ALT) чи аспартаттрансамінази (AST) перевищують у 5 разів верхню межу норми, креатинін >120 мкмоль/л) ▪ Супутнє лікування будь-яким системним імунодепресивним препаратом ▪ Участь в іншому інтервенційному клінічному дослідженні в даний час або протягом останніх 4 тижнів
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові rFVIII із делецією B-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину. **Дозування** Було рекомендовано профілактичне лікування, але це було рішення відповідального лікуючого лікаря чи лікувати пацієнтів профілактично, чи по необхідності. Пацієнти могли перейти від лікування по необхідності до профілактичного лікування, або від профілактичного лікування до лікування по необхідності під час проведення дослідження. ***Профілактичне лікування*** Всі пацієнти отримували лікування профілактично рекомендованою дозою 20-50 МО FVIII/кг маси тіла (BW). Настійно рекомендувалось розпочинати профілактику при першому епізоді кровотечі (ВЕ). Частота лікування залежала від клінічної ситуації пацієнта. Наприклад, профілактику розпочинали з введення ін'єкцій через день (для того, щоб утримувати мінімальний рівень FVIII > 1%) або з введення ін'єкцій один раз на тиждень, і в подальшому два або три рази на тиждень, і лікуванням через день. У разі недостатнього відгука, частоту введення чи коригування дози препарату *Нувік* розглядали на розсуд дослідника. ***Лікування по необхідності*** У разі будь-якої кровотечі, пацієнтів лікували по необхідності. Дозування та тривалість лікування спонтанних або травматичних кровотеч залежали від місця та ступеня (обсягу) кровотечі, а також від клінічної ситуації пацієнта. Були рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Незначна кровотеча*: 20-30 МО FVIII/кг BW для досягнення наміченого цільового максимального рівня від 40% до 60%.

	Повторювати дозу кожні 8-24 годин до припинення ВЕ. ▪ *Помірна чи велика (обширна) кровотеча*: 30-40 МО FVIII/кг BW для досягнення наміченого цільового максимального рівня від 60% до 80%. Повторювати дозу кожні 6-24 годин до припинення ВЕ. ▪ *Велика чи загрозлива для життя кровотеча:* початкова доза 40-60 МО FVIII/кг BW для досягнення наміченого цільового максимального рівня від 100% до 120%. Повторювати дозу 20-50 МО FVIII/кг BW кожні 6-12 годин до припинення ВЕ. ***Профілактика хірургічних інфекцій*** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання та індивідуального поступового відновлення FVIII у пацієнта. Були рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Малі хірургічні втручання, включаючи видалення зубів*: 25-30 МО FVIII/кг BW, починаючи протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня > 30%. Повторювати одну дозу кожні 12-24 годин, при необхідності. Потрібно підтримувати мінімальні рівні ≥ 30%. ▪ *Обширні хірургічні втручання*: 40-60 МО FVIII/кг BW протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 100%. При необхідності, повторити спочатку через 6 - 12 годин і протягом, принаймні, 6 - 14 днів до повного одужання та доки буде можливим повернення до регулярного режиму профілактичного лікування. Потрібно підтримувати мінімальні рівні > 50%. ***Відновлення in vivo (опційне)*** Пацієнти отримували 40 МО FVIII/кг BW для оцінки відновлення *in vivo*. Зразки крові брали у вихідних умовах, через 15 хвилин і 1 годину після введення досліджуваного лікарського препарату (IMP). ***Індукція імунної толерантності (ITI) (при необхідності)*** Пацієнтам, у яких розвинулися клінічно значимі та нетранзиторні інгібітори, запропонували розпочати ITI з IMP. Був рекомендований модифікований Бонніський протокол для елімінації інгібіторів: ▪ *Пацієнти з низьким відгуком* (< 5 Бетезда одиниць [БО/мл]) повинні отримувати 50-100 МО FVIII/кг BW щодня або через день. У разі підвищення інгібіторів до 5 БО/мл або більше, пацієнт повинен перейти на режим високого відгуку. ▪ *Пацієнти з високим відгуком* (≥ 5 БО/мл) повинні отримувати 100-150 МО FVIII/кг BW кожні 12 годин. Як тільки інгібітори були виведені з організму (ліквідовані) (<0,6 БО/мл), відновлення FVIII становило ≥ 66% від норми, а період напіввиведення FVIII становив, щонайменше, 6 годин, було розпочате безперервне зниження на близько 10% від початкової ITI дози, доки пацієнт не досягне схеми профілактичного лікування 30-50 МО FVIII/кг BW через день.

	Був можливий будь-який інший ITI підхід.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	-
15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Профілактичне лікування** ▪ Частота спонтанних проривних кровотеч три рази на тиждень або через день при профілактичному лікуванні, і у разі профілактики хірургічних інфекцій. **Лікування по необхідності** ▪ Оцінка ефективності наприкінці кожної ВЕ. **Відновлення *in vivo*** ▪ Відновлення *in vivo* (підраховували із рівнів FVIII у плазмі крові перед інфузією та максимального рівня, отриманого зі зразків через 15 хвилин і 1 годину після інфузії).
17. Кінцеві точки безпеки	**Імуногенність** ▪ Аналіз на інгібітори до FVIII **Інші перемінні безпеки** ▪ Небажані явища ▪ Основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання і температура тіла) ▪ Лабораторні показники безпеки (кількість еритроцитів [RBC], кількість лейкоцитів [WBC], гемоглобін, гематокрит, кількість тромбоцитів, аланінамінотрансфераза [ALT], аспартаттрансаміназа [AST], креатинін сироватки крові).
18. Статистичні методи	Ніякого інференційного аналізу з використанням формального тестування не планувалось у цьому неконтрольованому дослідженні. Об'єм вибірки був визначений директивою Комітету по лікарським препаратам для медичного застосування (CHMP), діючою на момент початку дослідження. Отже, ніякого формального підрахунку об'єму вибірки не проводилось. Статистичні аналізи первинної та вторинної кінцевих точок були описовими.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Із 110 зареєстрованих пацієнтів, 108 мали дані, зібрані після лікування Human cl rhFVIII і були включені у вибірки ITT та аналізу безпеки (SAF). Вік під час скринінгу у вибірці для оцінки безпеки коливався від 0 до 146 місяців, із середнім значенням 9,5 місяців. Більшість пацієнтів були європеоїдної раси (82,4%); 13,0% були азіатами, а 1 пацієнт (0,9%) був американським індіанцем або корінним жителем Аляски. 42 (38,9%) мали гемофілію в сімейному анамнезі, 13 (12,0%) мали в сімейному анамнезі інгібітори до FVIII, а 73,1% пацієнтів мали генний дефект, пов'язаний із високим ризиком утворення інгібіторів.

20. Показники ефективності	У центрі уваги аналізів ефективності були дані з періодів без інгібіторів, щоб уникнути помилки оцінки, яка може виникнути в результаті нейтралізуючої дії інгібіторів і/або гемостатичної дії підвищених доз, введених під час лікування ITI. **Профілактичне лікування** Ефективність профілактичного лікування оцінювали по місячній частоті спонтанних проривних кровотеч (MBR) під час профілактичного лікування як відмінну, гарну, помірну чи низьку. Загальна оцінка ефективності профілактики спонтанних BEs наприкінці дослідження (запрограмована, об'єктивна оцінка) була відмінною (MBR < 0,75) у 100 (98,0%) пацієнтів, помірною (MBR > 1-1,5) у 1 (1,0%) пацієнта, і низькою (MBR > 1,5) у 1 (1,0%) пацієнта. Для всіх типів BEs середня місячна частота кровотеч (MBR) становила 0,385 (95% CI: 0,299-0,472), а середньорічна частота кровотеч (ABR) становила 4,693 (95% CI: 3,635-5,751). Для спонтанних BEs середня MBR становила 0,080 (95% CI: 0,035-0,125), а середньорічна частота кровотеч (ABR) становила 0,976 (95% CI: 0,431-1,521). Для пацієнтів на постійній профілактиці (N=50), частота кровотеч була нижчою: для спонтанних BEs середня MBR становила 0,044 (95% CI: 0,019-0,069), а середня ABR становила 0,536 (95% CI: 0,233-0,839) і для всіх типів BEs середня MBR становила 0,296 (95% CI: 0,207-0,386), а середня ABR становила 3,609 (95% CI: 2,523-4,694). Із 108 пацієнтів у дослідженні, 99 пацієнтів зазнали BEs, 94 пацієнти мали BEs, які лікували препаратом *Нувік,* і 85 пацієнтів мали BEs протягом періодів без інгібіторів, які лікували препаратом *Нувік.* Кількість BEs у вибірці BLEED протягом періодів без інгібіторів становила 808 (у 85 пацієнтів); 294 (36,4%) виникли у 66 пацієнтів протягом профілактичного лікування, 502 (62,1%) у 51 пацієнта під час лікування по необхідності, 4 (0,5%) у 3 пацієнтів під час профілактики хірургічних інфекцій і 8 (1,0%) у 4 пацієнтів під час лікування ITI (пацієнти зазнали BEs у більш ніж одній із цих категорій). Із цих 808 BEs, 196 (24,3%) були документально підтверджені як спонтанні, 584 (72,3%) - як травматичні, 4 (0,5%) – як післяопераційні та 24 (3,0%) - як інші або невідомі. Кровотечі з певних ділянок найчастіше спостерігалися в коліні (93 [11,5%]), ротовій порожнині та щиколотці (в обох 76 [9,4%]), а також руці, носі та носі (у кожній по 72 [8,9%]). «Інші» місця кровотечі нараховували абсолютну більшість кровотеч, що характеризувалися кількома ділянками: 294 (36,4%). Оцінка ефективності наприкінці BE базувалася на об'єктивній 4-бальній шкалі та проводилася батьками (одним із батьків)/законним(-и) опікуном(-ами) пацієнта (разом із дослідником у разі лікування на місці). Більшість BEs оцінювались як такі, що мали відмінну (63,4%, 510 BE) або гарну (29,5%, 237 BEs) ефективність лікування; ефективність лікування оцінювалась як помірна для 51 (6,3%) BEs і як відсутня - для 6 (0,7%) BEs. Середня кількість інфузій на один епізод становила 1,4 інфузій (± 1,08, діапазон: 1-11), а середня доза на BE/кг маси тіла була 51,3 МО/кг (±49,54, діапазон: 15-663). Всього 24 пацієнта мали 26 хірургічних втручань, які були включені у вибірку SURG. Із них, 13 пацієнтів мали невеликі хірургічні втручання, а 11 пацієнтів мали обширні хірургічні втручання.

	Двадцять одна з цих операцій мала загальну оцінку ефективності (базувалася на об'єктивній 4-бальній шкалі) та проводилася спільно гематологом і хірургом (оцінка не проводилася для 5 операцій), з них 15 оцінювались як такі, що мали відмінну ефективність, 3 - мали гарну ефективність, 2 - помірну ефективність і 1 – відсутню ефективність. Хірургічне втручання, оцінене як таке, що мало «відсутню» ефективність, проводилося у пацієнта з інгібіторами. **Відновлення in vivo** Визначення відновлення були опційними (але рекомендованими) в рамках дослідження. Помітні рівні FVIII у плазмі крові були явними через 15 хвилин після введення препарату, і рівні залишалися в значній концентрації через 1 годину. Середнє поступове IVR (% на МО/кг) коливалось у діапазоні від 1,43 до 1,78. Визначення періодів напіввиведення та відновлення у ITI пацієнтів використовували для оцінки повного успіху лікування ITI. Критерій відновлення (IVR ≥ 0,99 [66% від 1,5%/(МО/кг)]) був дотриманий у 7 (38,9%) пацієнтів, а критерій періоду напіввиведення (період напіввиведення ≥ 6 годин) був дотриманий у 6 (33,3%) пацієнтів із 18 пацієнтів у аналізі ефективності ITI.
21. Показники безпеки	**Імуногенність** Основною кінцевою точкою цього дослідження була оцінка розвитку інгібіторів до FVIII у PUPs, які проходили лікування препаратом *Нувік*. Інгібітори оцінювали як позитивні, якщо модифікований Бетезда-аналіз (модифікація Неймеген) давав у результаті титр ≥ 20,6 БО/мл у будь-який момент часу протягом періоду спостереження. Із 105 пацієнтів у популяції ITT, які пройшли, принаймні, один тест на інгібітори після ED1, у 28 (26,7%; 95% CI: 18,5-36,2) розвинулись інгібітори, усі мали ≤ 34 EDs до виявлення; у 17 (16,2%; 95% CI: 9,7 -24,7) пацієнтів розвинувся високий титр інгібіторів і у 11 (10,5%; 95% CI: 5,3-18,0) пацієнтів розвинувся низький титр інгібіторів. Із 28 пацієнтів, у яких розвинулися інгібітори, у 25 вони виникли за ≤ 20 EDs до виявлення. Серединна кількість EDs до першої підтвердженої активності інгібіторів становила 11,0 днів (діапазон: 4-34). Аналізи логістичної регресії та Cox регресії показали, що високий ризик мутації гена *F8* і вік ≤ 12 місяців при першому лікуванні є окремими прогностичними факторами розвитку інгібіторів. **У цьому дослідженні 18 пацієнтів отримували лікування ITI.** Із 10 пацієнтів, які мали інгібітори, але не отримували лікування ITI, 5 мали низький титр інгібіторів, які видаляли шляхом продовження профілактичного лікування, не починаючи ITI (тобто, транзиторні інгібітори), 4 відмовилися від лікування ITI та 1 припинив участь у дослідженні в день початку ITI через небажане явище (AE). **Інші результати безпеки** Всього 101 (93,5%) пацієнт переніс небажані явища (AEs), що виникли в ході лікування; за ними спостерігали після 652 із

	25,551 інфузій (2,6%), введених під час дослідження у вибірці SAF. Із 108 пацієнтів у вибірці SAF, 95 (88,0%) перенесли легкі AEs, 54 (50,0%) - помірні AEs і 27 (25,0%) - тяжкі AEs. Найбільш частими AEs, про які повідомлялося, були гіпертермія (56,5% пацієнтів), назофарингіт (32,4%), інгібітори до фактору VIII (25,9%), анемія (19,4%) і риніт (18,5%). Більшість AEs, що спостерігались у дослідженні, представляють ті, що очікувались би у вибірці PUPs, за якими спостерігали протягом тривалого часу (наприклад, порушення шлунково-кишкового тракту, інфекції та гіпертермія). Всі 19 пацієнтів у аналізах безпеки ITI зазнали небажані явища (AEs), що виникли в ході лікування під час ITI. Найбільш частими AEs, про які повідомлялося під час ITI, були гіпертермія (11 [57,9%] пацієнтів), назофарингіт (6 [31,6%] пацієнтів) і анемія (5 [26,3%] пацієнтів). Єдиним AE, що виникло у більш ніж одного пацієнта протягом і після хірургічних втручань, була анемія, яка виникла у 3 пацієнтів (Пацієнти № 05-41-01, № 05-55-08 і № 05-55-15). Анемія була легкою чи помірною, не пов'язаною з IMP на думку дослідника, і пройшла в кожному випадку. Анемія виявилася не пов'язаною з втратою крові під час хірургічних втручань, оскільки максимальна втрата крові при цих хірургічних втручаннях становила 10 мл. У цьому дослідженні не було смертей. Було документально підтверджено 88 серйозних небажаних явищ (SAEs) у 48 (44,4%) пацієнтів. Серед SAEs, про які повідомлялось у більш ніж 1 пацієнта, були інгібітори до фактора VIII (28 пацієнтів) (попередньо визначені як SAEs у протоколі), гіпертермія (5 пацієнтів), гематома (4 пацієнта) та пов'язана з пристроєм інфекція, пов'язаний із пристроєм сепсис, гастроентерит, гемартроз, геморагічна анемія, травма голови та пневмонія (по кожному у 2 пацієнтів). Про, принаймні, можливо пов'язані SAEs, за оцінкою дослідника, повідомлялось у 29 пацієнтів. Цими SAEs були інгібітори до фактора VIII (28 пацієнтів) і висип (1 пацієнт). Інгібітори до фактора VIII і висип були очікуваними побічними реакціями у PUPs, які отримували лікування фактором VIII. У 2 пацієнтів були AEs, які призвели до остаточного припинення лікування досліджуваним препаратом (кропив'янка та інгібітори до фактора VIII [головною причиною припинення лікування було те, що не було розпочато лікування ITI). Серед AEs, оцінених дослідником як такі, що пов'язані з IMP, були інгібітори до фактора VIII (28 пацієнтів), анемія (2 пацієнта), екхімоз (2 пацієнта) і геморагічна анемія, гіперчутливість, гіпертермія, висип і кропив'янка (по кожному у окремого пацієнта). Серед AEs, оцінених спонсором як такі, що пов'язані з IMP, були інгібітори до фактора VIII (28 пацієнтів), гіпертермія (20 пацієнтів), висип (5 пацієнтів), гіперчутливість (2 пацієнта), а також озноб і кропив'янка (по кожному у окремого пацієнта).

	78 пацієнтів (72,2%) зазнали AEs, які були тимчасово пов'язані з 341 інфузією, тобто, вони виникли протягом 24 годин після відповідної інфузії. Серед AEs, що пов'язані з іншими клінічними лабораторними відхиленнями показників, були підвищення рівня лужної фосфатази в крові та зниження феритину в сироватці крові - обидва у окремих пацієнтів. Клінічно значущі результати основних показників життєдіяльності полягали у збільшенні температури тіла. В цілому, препарат *Нувік* добре переносився протягом дослідження.
РЕЗУЛЬТАТИ ДОДАТКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ITI	**18 пацієнтів проходили лікування ITI.** Вік під час скринінгу в популяції ITI коливався від 0 до 17 місяців із середнім показником 7,0 місяців. Більшість пацієнтів були європеоїдної раси (88,9%); 2 (11,1%) були азіатами. Тринадцять із 18 пацієнтів (72,2%) у популяції ITI не мали інгібіторів у сімейному анамнезі. Для лікування ITI, пацієнти мали в середньому (±SD) 710,0 ± 377,12 днів прийому препарату *Нувік*, в середньому 1059,4 ± 757,8 інфузій і середню загальну дозу 108,265,5 ± 76,581 МО/кг BW. Із 18 пацієнтів, включених у додаткове дослідження ITI, 4 (22,2%) пацієнта закінчили ITI згідно з протоколом повністю успішно, на думку дослідника. Ще двоє пацієнтів (11,1%) відповідали всім 3 критеріям успіху, незважаючи на те, що дослідник не підтвердив документально повного успіху. Один пацієнт мав частковий успіх, і 1 пацієнт мав частковий відгук (по 5,6% кожний). Решта 10 пацієнтів мали неефективну ITI, і не відповідали жодному з критеріїв успіху (3 через неефективне лікування, 5 через проходження 36 місяців лікування ITI без досягнення жодного критерія успіху, 1 через відкликану згоду та 1 через постійний перехід на інший препарат FVIII). Кількість дотриманих критеріїв успішності в ході дослідження становила 3 у 5 (27,8%) пацієнтів, принаймні, 2 у 7 (38,9%) пацієнтів, принаймні, 1 у 8 (44,4%) пацієнтів і 0 у 10 (55,6%) пацієнтів. Критерій успіху з інгібіторами (інгібітори до FVIII:C негативні, тобто, < 0,6 БО/мл) був дотриманий у 8 (44,4%) пацієнтів, критерій відновлення (IVR ≥ 0,99 [66% від 1,5%/(МО/кг)]) був дотриманий у 7 (38,9%) пацієнтів, а критерій періоду напіввиведення (період напіввиведення ≥ 6 годин) був дотриманий у 5 (27,8%) пацієнтів. Всі 18 пацієнтів перенесли AEs, що виникли в ході лікування, під час ITI. SAEs виникли у 13 (72,2%) пацієнтів під час ITI. Три (16,7%) пацієнта зазнали AEs, що оцінювались дослідником як вірогідно/можливо пов'язані з досліджуваним лікуванням під час ITI.
22. Висновок (отримані результати)	Основна мета дослідження полягала в оцінці імуногенності препарату *Нувік* у пацієнтів без попереднього лікування концентратами FVIII або іншими препаратами крові, що містять FVIII (PUPs), шляхом частого моніторингу пацієнтів на інгібітори до FVIII. Інгібітори до FVIII були виявлені у 28/105 (26,7%) пацієнтів; у 17 (16,2%) пацієнтів розвинулись інгібітори з

	високим титром і у 11 (10,5%) пацієнтів розвинулись інгібітори з низьким титром (які були транзиторними у 5 пацієнтів). Ці результати вказують на те, що частота розвитку інгібіторів для препарату *Нувік* була нижчою, ніж частота, що повідомляється в літературі для PUPs, які лікувались іншими препаратами рекомбінантного фактора VIII, отриманого з клітинних ліній хом'яка, і відповідає нижчій частоті розвитку інгібіторів, що спостерігалася з препаратами, отриманими з плазми крові в дослідженні SIPPET. Ніяких інгібіторів не було виявлено у пацієнтів із ненульовими мутаціями. Це дослідження підтвердило ефективність препарату *Нувік* також у PUPs для профілактики, для лікування кровотеч і для профілактики хірургічних інфекцій, одночасно вказуючи на сприятливу безпеку та переносимість, яка відповідає тій, що спостерігалася у раніше лікованих пацієнтів (PTPs). В цілому, результати цього дослідження показують, що препарат *Нувік* мав загальну частоту інгібіторів 26,7% і частоту інгібіторів із високим титром 16,2% у PUPs, що підтверджує відмінну ефективність і профіль безпеки, які спостерігалися у попередніх дослідженнях у PTPs (дорослі та діти).
ВИСНОВКИ ДОДАТКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ІТІ	Лікування ІТІ у додатковому дослідженні ІТІ було успішним у 6 пацієнтів (33,3%), з частковим успіхом/відгуком ще у 2 пацієнтів (11,1%). Хоча нижчі, ніж показники успіху, про які повідомлялось у літературі, порівняння можуть бути спотворені декількома факторами, включаючи відповідні дизайни дослідження та вибірки пацієнтів. Ніяких нових побоювань (занепокоєння) з приводу безпеки не виникало під час лікування ІТІ препаратом *Нувік*.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) 18 липня 2023 року (П.І.Б) Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/* Віце-Президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології Октафарма АГ Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853, Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною.

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 20 (двадцять) сторінок .

Директор ПП «Меріт Медикал»
Паршиков Д.І. /_____/

Всього
прошито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою
20 (двадцять)
аркушів

Clinical Trial Report

GENA-08

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII

5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Clinical Study To Investigate The Efficacy, Safety, And Immunogenicity Of Human-cl rhFVIII In Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A**
6. Clinical trial phase	**3**
7. Clinical trial time frame	from **22-Jun-2010** through **31-Jan-2012**
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany, Austria, Bulgaria, United Kingdom
9. Number of subjects	planned: **32** actual: **32**
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To determine in previously treated patients (PTPs) with severe haemophilia A the efficacy of *Nuwiq* during prophylactic treatment, in the treatment of bleeding episodes (BEs) and in surgical prophylaxis **Secondary objectives** ▪ To calculate the incremental recovery of factor VIII coagulant activity (FVIII:C) for *Nuwiq* ▪ To investigate the immunogenic potential of *Nuwiq* ▪ To assess the safety of *Nuwiq*
11. Clinical trial design	Prospective, open-label, multicentre Phase 3 study in PTPs with severe haemophilia A
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Severe haemophilia A (FVIII:C ≤1%; historical value as documented in patient records) ▪ Male patients 12 years of age or older ▪ Previously treated with FVIII concentrate, at least 150 exposure days (EDs) ▪ Immunocompetent (CD4+ count >200/µL) ▪ Negative for anti-human immunodeficiency virus; if positive, viral load less than 200 particles/µL or less than 400,000 copies/mL ▪ Freely given written informed consent **Exclusion criteria** ▪ Other coagulation disorder than haemophilia A ▪ Present or past FVIII inhibitor activity (≥0.6 Bethesda units [BU]) ▪ Severe liver or kidney disease (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L) ▪ Receiving or scheduled to receive immuno-modulating drugs (other than anti-retroviral chemotherapy) such as alpha-interferon, prednisone (equivalent to >10 mg/day), or similar drugs ▪ Participation in another interventional clinical study currently or during the past month ▪ Participation in any other study with *Nuwiq*

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant FVIII concentrate for intravenous use. It was to be administered as an intravenous bolus injection at a maximum speed of 4 mL/minute. **Dosing** ***IVR assessment*** 50 IU FVIII/kg (exact amount according to the labelled potency) ***Prophylactic treatment*** 30–40 IU FVIII/kg every other day until 6 months and at least 50 EDs had been reached. Two dose escalations of +5 IU/kg each were allowed in case of an inadequate response (≥2 spontaneous BEs during one month). ***On-demand treatment*** The *Nuwiq* dosage (and duration) for the treatment of BEs depended on the location and extent of bleeding and on the clinical situation of the patient. The following dosage recommendations were given: ▪ *Minor haemorrhage:* 20–30 IU FVIII/kg every 12–24 hours until BE resolution ▪ *Moderate to major haemorrhage:* 30–40 IU FVIII/kg every 12–24 hours until BE resolution ▪ *Major to life threatening BEs:* an initial dose of 50–60 IU FVIII/kg and subsequently a dose of 20–25 IU FVIII/kg every 8–12 hours until BE resolution ***Surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery and the patient's individual incremental recovery. The following dosage recommendations were given: ▪ *Minor surgeries, including tooth extractions:* 25–30 IU FVIII/kg within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of about 50–60%, repeated every 12–24 hours until healing was complete. Trough level was to be maintained at approximately 30% ▪ *Major surgeries:* 50 IU FVIII/kg within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of approximately 100%, repeated if necessary after 6–12 hours initially and for at least 6 days until healing was complete. Trough levels were to be maintained at approximately 50%.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	—
15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**Prophylactic treatment**

	The frequency of spontaneous breakthrough bleeds/months under prophylactic treatment was assessed as excellent, good, moderate, or poor: ▪ *Excellent*: Less than 0.75 spontaneous BE per month ▪ *Good*: Between 0.75 and 1 spontaneous BE per month ▪ *Moderate*: Between 1 and 1.5 spontaneous BEs per month ▪ *Poor*: More than 1.5 spontaneous BEs per month **On-demand treatment** At the end of a BE, the following efficacy assessment was made: ▪ *Excellent*: Abrupt pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding within approximately 8 hours after a single infusion ▪ *Good*: Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8–12 hours after an infusion requiring up to 2 infusions for complete resolution ▪ *Moderate*: Probable or slight beneficial effect within approximately 12 hours after the first infusion requiring more than two infusions for complete resolution ▪ *None*: No improvement within 12 hours, or worsening of symptoms, requiring more than 2 infusions for complete resolution **Surgical prophylaxis** Efficacy was assessed at the end of surgery by the surgeon and postoperatively by the surgeon and the haematologist using the following scales: ***Intra-operative efficacy*** ▪ *Excellent*: Intra-operative blood loss was lower than or equal to the average expected blood loss for the type of procedure performed in a patient with normal haemostasis and of the same sex, age, and stature. ▪ *Good*: Intra-operative blood loss was higher than average expected blood loss but lower or equal to the maximal expected blood loss for the type of procedure in a patient with normal haemostasis. ▪ *Moderate*: Intra-operative blood loss was higher than maximal expected blood loss for the type of procedure performed in a patient with normal haemostasis, but haemostasis was controlled. ▪ *None*: Haemostasis was uncontrolled necessitating a change in clotting factor replacement regimen. ***Postoperative efficacy*** ▪ *Excellent*: No postoperative bleeding or oozing that was not due to complications of surgery. All postoperative bleeding (due to complications of surgery) was controlled with *Nuwiq* as anticipated for the type of procedure. ▪ *Good*: No postoperative bleeding or oozing that was not due to complications of surgery. Control of postoperative

	bleeding due to complications of surgery required increased dosing with *Nuwiq* or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure. ▪ *Moderate*: Some postoperative bleeding and oozing that was not due to complications of surgery; control of postoperative bleeding required increased dosing with *Nuwiq* or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure. ▪ *None*: Extensive uncontrolled postoperative bleeding and oozing. Control of postoperative bleeding required use of an alternate FVIII concentrate. An overall efficacy assessment taking both the intra- and postoperative assessment into account was done by the surgeon and haematologist. **IVR** The IVR was calculated at study entry (Visit 1) and after 3 and 6 months of treatment from the FVIII levels pre-infusion and the peak levels obtained in the 15, 30, 45 or 60 minutes post-infusion samples. Recovery was calculated based on the actual potency of *Nuwiq*; both the chromogenic (CHR) and the one-stage (OS) assay were used. Recovery results over time were analysed.
17. Safety endpoints	▪ Safety was assessed by monitoring adverse events (AEs), vital signs, and laboratory parameters. ▪ Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature), tested at predefined time points ▪ Safety laboratory tests comprised haematological parameters, clinical chemistry parameters and serum electrolytes, tested at predefined time points ▪ Inhibitor activity was determined by the modified Bethesda assay (Nijmegen modification) at the screening visit, immediately before the first and second *Nuwiq* infusions, after 10 to 15 EDs, after 3 months and at the completion visit after 6 months provided at least 50 EDs had been reached. The threshold definitions were 0.6 to less than 5 BU for a 'low titre' inhibitor and 5 BU or more for a 'high-titre' inhibitor. Anti-rFVIII antibodies were measured at the same time points
18. Statistical methods	The statistical analysis of all endpoints was exploratory. No confirmatory hypothesis testing was planned. Due to the limited number of patients, no stratification for any subgroup analyses was performed, except for the analysis of the subgroups of patients with BEs and those with surgeries.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Patients enrolled in the study were males between 18 and 75 years of age; 9.4% were Asian and 90.6% were White. Eleven patients had previously received on-demand treatment with an FVIII concentrate and the remaining 21 patients had received FVIII concentrates as prophylaxis.

20. Efficacy outcomes	**In vivo recovery** The mean IVR at the beginning of the study was 2.2±0.5% per IU/kg as measured by the OS assay and 2.6±0.5% per IU/kg as measured by the CHR assay. Values at 3 and 6 months were slightly lower but all 90% confidence intervals were fully within the limits typically used for bioequivalence testing. **Prophylactic treatment** A total of 44 bleeds occurred during the study at any time after the start of study treatment. Of those, 28 (63.6%) were minor bleeds and 16 (36.4%) were moderate to major. No bleed was major to life-threatening. There were 26 (59.1%) spontaneous bleeds, 16 (36.4%) traumatic bleeds, and 2 (4.5%) bleeds due to other causes. Half of the patients never bled, 11 (34.4%) bled once and five (16.6%) more than once. Thirty-two patients received *Nuwiq* as prophylaxis for a mean of 85.1±15.4 EDs and 6.0±0.9 months. The average amount of *Nuwiq* patients received for prophylaxis was 32.8±2.8 IU/kg per infusion and 466.1±65.5 IU/kg per month of study. The mean monthly bleeding rate during the prophylactic treatment period at the end of the study per patient was 0.095±0.211 for spontaneous bleeds and 0.188±0.307 for all types of bleeds. The respective medians were 0 (range 0–0.71) and 0.074 (range 0–1.21). Efficacy of the prophylactic treatment was deemed excellent (< 0.75 BEs per month) in all patients for spontaneous BEs and excellent or good (≤1 BE/month) in 31 out of 32 patients (96.9%) for all types of BEs. **Treatment of BEs** Of the 44 BEs occurring in the study, 14 minor BEs were not treated at all, probably because treatment was not deemed to be required in these mild cases. Fifteen patients experienced 30 BEs (14 spontaneous, 14 due to trauma and two due to other causes) that were treated with *Nuwiq*. Of these, 14 (46.7%) BEs were considered minor and 16 (53.3%) moderate to major. A total of 49 infusions of *Nuwiq* were infused for the treatment of BEs; 88.9% of the treated BEs were managed with 1 (81.5%) or 2 (7.4%) infusions. The median dose of *Nuwiq* per infusion was 32.1 IU/kg (range 20–53) and the median total dose used for the treatment of a BE was 33.3 IU/kg (range 20–353). Efficacy ratings were available for 28 BEs (14 minor, 14 moderate to major) and were excellent (71.4%) or good (28.6%) for all BEs. For 2 BEs, treatment efficacy was not assessed by the patient/investigator. **Surgical prophylaxis** The SURG population comprised 5 surgical procedures, 1 minor and 4 major, in 5 patients. For 4 surgeries (the minor and 3 major procedures), efficacy was rated as excellent, both

	intra-operatively by the surgeon and overall by the surgeon and the haematologist. For one major surgery, intra-operative efficacy was rated as good and overall efficacy as moderate.
21. Safety outcomes	The safety of *Nuwiq* was assessed in 32 patients with severe haemophilia A. Patients received a total of 2921 infusions with *Nuwiq* (2722 for prophylaxis, 49 for the treatment of BEs, 58 for surgical prophylaxis and 93 for IVR assessments [one infusion was administered for an IVR assessment and for surgical prophylaxis simultaneously and is counted twice]) and had a mean of 90.3±15.9 EDs. The total mean dose of *Nuwiq* was 248,515.7±68,238.1 IU. A total of 65 treatment-emergent AEs were recorded in 21 of the 32 patients (65.6%). Of these, 59 (90.8%) were mild (69.2%) or moderate (21.5%) in severity, and all except one case of exacerbation of arthralgia in a target joint were resolved without sequelae. Six AEs in 4 patients were rated as severe and two of those (occurring in 2 patients) were also rated as serious; one patient died following a *status epilepticus*. These 6 AEs were either due to an accident or could be explained by the patients' medical history; none were deemed related to *Nuwiq* administration. Two patients experienced a total of 5 possibly related AEs. One patient reported injection site pain after the first infusion; the second patient experienced vertigo, dry mouth and parathesia after the first and injection site inflammation after the 15th administration of *Nuwiq*. All of these 5 AEs were mild, non-serious and fully resolved without requiring any action. Analysis of laboratory parameters showed no abnormalities that were considered clinically relevant in the context of clinical management of haemophilia A. There were no cases of thromboembolism, and no FVIII inhibitors or anti-FVIII antibodies were detected in any patient at any time point during the study.
22. Conclusion (findings)	This study showed excellent efficacy of *Nuwiq* during prophylaxis as well as for the treatment of breakthrough BEs and for surgical prophylaxis. Also, the study confirmed the favourable safety and tolerability of *Nuwiq*, with no occurrences of FVIII inhibitors or antibodies.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon

	Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 5
8853 Lachen, Switzerland

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по клінічному випробуванню
GENA-08

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік /Nuviq/***
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник, відповідальний за виробництво нерозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма АБ, Швеція**/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник, відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/** Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3 Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt 06847, Germany (м. Дессау-Росслау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

	Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника: **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)
4. Проведені дослідження:	**x** так □ ні якщо ні, надати обгрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Клінічне дослідження для вивчення ефективності, безпеки та імуногенності рекомбінантного фактору коагуляції крові VIII, отриманого з клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII), у пацієнтів із важкою гемофілією А, які раніше отримували лікування**
6. Фаза клінічного випробування	**3**
7. Період проведення клінічного випробування	**з 22 червня 2010** року по **31 січня 2012** року
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Німеччина, Австрія, Болгарія, Великобританія
9. Кількість суб'єктів	Запланованих: **32** Фактичних: **32**
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль:** ▪ Визначити ефективність препарату *Нувік* під час профілактичного лікування, у лікуванні епізодів кровотеч (BEs) та профілактиці хірургічних інфекцій у пацієнтів із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування (PTPs). **Вторинні цілі:** ▪ Підрахувати поступове відновлення коагулянтної активності фактора VIII (FVIII:C) для препарату *Нувік* ▪ Дослідити імуногенний потенціал препарату *Нувік* ▪ Оцінити безпеку препарату *Нувік*.
11. План клінічного випробування	Проспективне, відкрите, багатоцентрове дослідження 3 фази у PTPs із тяжкою гемофілією А.
12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Тяжка гемофілія А (FVIII:C ≤ 1%; попереднє значення, що документально підтверджене в медичних картах пацієнтів) ▪ Пацієнти чоловічої статі віком 12 років або старше ▪ Раніше лікувались концентратом FVIII, принаймні, 150 днів прийому препарату (EDs)

	▪ Зі здоровим імунітетом (кількість CD4+ > 200/мкл) ▪ Негативний результат аналізу на вірус імунодефіциту людини (HIV); якщо позитивний, вірусне навантаження менше ніж 200 часток/мкл або менше ніж 400,000 копій/мл ▪ Добровільно надана письмова інформована згода. **Критерії виключення** ▪ Інші порушення згортання крові, крім гемофілії А ▪ Активність інгібіторів до FVIII в даний час або в минулому (≥ 0,6 Бетезда одиниць [БО]) ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотрансферази [ALT] та аспартатамінотрансферази [AST] у 5 разів перевищують верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л) ▪ Отримує чи планує отримувати імуно-модулюючі препарати (крім антиретровірусної хіміотерапії), такі як альфа-інтерферон, преднізон (еквівалентно > 10 мг/день) або подібні препарати ▪ Участь в іншому інтервенційному клінічному дослідженні в даний час або протягом останнього місяця ▪ Участь у будь-якому іншому дослідженні з препаратом *Нувік*.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові FVIII із делецією B-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину. **Дозування** ***Оцінка IVR*** 50 МО FVIII/кг (точна кількість відповідно до заявленої активності). ***Профілактичне лікування*** 30-40 МО FVIII/кг через день протягом 6 місяців і досягнення, принаймні, 50 днів прийому препарату (EDs). Дозволялось збільшення двох доз кожної на + 5 МО FVIII/кг у разі недостатнього відгуку (≥ 2 спонтанних BEs протягом одного місяця). ***Лікування по необхідності*** Дозування (і тривалість) лікування BEs препаратом *Нувік* залежали від місця та обсягу (ступеню) кровотечі та від клінічної ситуації пацієнта. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Незначна кровотеча*: 20-30 МО FVIII МО/кг кожні 12-24 годин до припинення BE. ▪ *Помірна чи велика (обширна) кровотеча*: 30-40 МО FVIII/кг кожні 12-24 годин до припинення BE. ▪ *Велика чи загрозлива для життя кровотеча*: початкова доза 50-60 МО FVIII/кг, і в подальшому доза 20-25 МО FVIII/кг

	кожні 8-12 годин до припинення ВЕ. ***Профілактика хірургічних інфекцій*** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання та індивідуального поступового одужання пацієнта. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Малі хірургічні втручання, включаючи видалення зубів*: 25-30 МО FVIII/кг протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 50-60%, повторювати дозу кожні 12-24 години до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 30% мінімальний рівень. ▪ *Обширні хірургічні втручання*: 50 МО FVIII/кг протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 100%, повторювати, при необхідності, спочатку через 6-12 годин та протягом, принаймні, 6 днів до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 50% мінімальний рівень.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	-
15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Профілактичне лікування** Частоту спонтанних проривних кровотеч на місяць при профілактичному лікуванні оцінювали як відмінну, гарну, помірну чи низьку: ▪ *Відмінна*: менш ніж 0,75 спонтанної ВЕ на місяць ▪ *Гарна*: від 0,75 до 1 спонтанної ВЕ на місяць ▪ *Помірна*: від 1 до 1,5 спонтанних ВЕs на місяць ▪ *Низька*: більше 1,5 спонтанних ВЕs на місяць **Лікування по необхідності** Наприкінці кровотечі (ВЕ) проводили наступну оцінку ефективності: ▪ *Відмінна*: раптове полегшення болю та/або беззаперечне покращення об'єктивних ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після однократної інфузії ▪ *Гарна*: певне полегшення болю та/або покращення ознак кровотечі протягом приблизно 8-12 годин після інфузії, що потребувало до 2 інфузій для повного одужання. ▪ *Помірна*: вірогідний або незначний сприятливий ефект протягом приблизно 12 годин після першої інфузії, що потребувало більше двох інфузій для повного одужання. ▪ *Відсутня*: відсутність покращення протягом 12 годин або погіршення симптомів, що потребувало більше 2 інфузій для повного одужання. **Профілактика хірургічних інфекцій**

	Ефективність оцінювалась наприкінці хірургічного втручання хірургом, після операції – хірургом і гематологом із використанням наступної шкали: ***Інтраопераційна ефективність*** ▪ *Відмінна:* інтраопераційна втрата крові була нижчою чи дорівнювала середній очікуваній втраті крові для типу втручання, що виконувалось у пацієнта з нормальним гемостазом і тієї ж статі, віку та статури. ▪ *Гарна*: інтраопераційна втрата крові була вищою за середню очікувану втрату крові, але меншою чи дорівнювала максимальній очікуваній втраті крові для типу втручання у пацієнта з нормальним гемостазом. ▪ *Помірна*: інтраопераційна втрата крові була вищою за максимальну очікувану втрату крові для типу втручання, що виконувалось у пацієнта з нормальним гемостазом, але гемостаз був контрольованим. ▪ *Відсутня*: гемостаз був неконтрольованим, що потребувало зміни схеми заміни фактору коагуляції крові. ***Пост-операційна ефективність*** ▪ *Відмінна*: відсутність пост-операційної кровотечі чи виділень, які не були викликані ускладненнями хірургічного втручання. Всі пост-операційні кровотечі (через ускладнення хірургічного втручання) контролювали препаратом *Нувік*, як передбачалося для даного типу втручання. ▪ *Гарна*: відсутність пост-операційної кровотечі чи виділень, які не були викликані ускладненнями хірургічного втручання. Контроль пост-операційної кровотечі через ускладнення хірургічного втручання вимагав збільшення дози препарату *Нувік* або додаткових інфузій, які спочатку не передбачалися для даного типу процедури. ▪ *Помірна*: деяка пост-операційна кровотеча та виділення, які не були викликані ускладненнями хірургічного втручання; контроль пост-операційної кровотечі вимагав збільшення дози препарату *Нувік* або додаткових інфузій, які спочатку не передбачалися для даного типу процедури. ▪ *Відсутня*: велика неконтрольована пост-операційна кровотеча та виділення. Контроль пост-операційної кровотечі потребував використання альтернативного концентрату FVIII. Загальну оцінку ефективності з урахуванням як інтра-, так і пост-операційної оцінки проводили як хірург, так і гематолог. **IVR** IVR підраховували при включенні в дослідження (Візит 1), а також через 3 і 6 місяців лікування на основі рівнів FVIII перед інфузією та максимальних рівнів, отриманих у зразках через 15, 30, 45 або 60 хвилин після інфузії. Відновлення підраховували на основі фактичної активності препарату *Нувік*; використовували як хромогенний (CHR), так і одностадійний (OS) аналізи. Були проаналізовані результати відновлення у часі.
17. Кінцеві точки безпеки	▪ Безпеку оцінювали шляхом моніторингу небажаних явищ

	(AEs), основних показників життєдіяльності та лабораторних показників. ▪ Основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання, температура тіла) досліджували в заздалегідь визначені моменти часу. ▪ Лабораторні дослідження безпеки включали гематологічні показники, біохімічні показники та вміст електролітів у сироватці та проводились у заздалегідь визначені моменти часу. ▪ Активність інгібіторів визначали за допомогою модифікованого Бетезда-аналізу (модифікація Неймеген) під час скринінгового візиту, відразу перед першою та другою інфузіями препарату *Нувік*, через 10 – 15 днів після прийому препарату (EDs), через 3 місяці та під час візиту завершення дослідження через 6 місяців, якщо було досягнуто, принаймні, 50 EDs. Визначені порогові значення становили від 0,6 до менш ніж 5 БО для інгібіторів із «низьким титром» і 5 БО або більше для інгібіторів із «високим титром». Антитіла до rFVIII вимірювали в ті самі моменти часу.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз усіх кінцевих точок був пошуковим. Ніякого дослідження підтверджуючої гіпотези не планувалось. Через обмежену кількість пацієнтів, ніякої стратифікації для будь-яких аналізів у підгрупах не проводили, за винятком аналізу в підгрупах пацієнтів із BEs та пацієнтів із хірургічними втручаннями.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Пацієнти, включені в дослідження, були чоловічої статі віком від 18 до 75 років; 9,4% були азіатами та 90,6% були європеоїдної раси. Одинадцять пацієнтів раніше отримували лікування по необхідності концентратом FVIII, а решта 21 пацієнтів отримували концентрати FVIII як профілактику.
20. Показники ефективності	**Відновлення in vivo** Середнє IVR на початку дослідження становило 2,2 ± 0,5% на МО/кг, як виміряно за допомогою OS аналізу, і 2,6 ± 0,5% на МО/кг, як виміряно за допомогою CHR аналізу. Значення через 3 і 6 місяців були дещо нижчими, але всі 90% довірчі інтервали були повністю в межах, які зазвичай використовуються для дослідження біоеквівалентності. **Профілактичне лікування** Всього 44 кровотечі виникли під час дослідження в будь-який час після початку лікування в рамках дослідження. Із них, 28 (63,6%) були незначними кровотечами, а 16 (36,4%) були помірними або великими. Жодна кровотеча не була обширною чи загрозливою для життя. Було 26 (59,1%) спонтанних кровотеч, 16 (36,4%) травматичних кровотеч і 2 (4,5%) кровотечі з інших причин. Половина пацієнтів ніколи не мала кровотеч, 11 (34,4%) мали кровотечу один раз і п'ять (16,6%) мали кровотечу більше одного разу. Тридцять два пацієнти отримували препарат *Нувік* як профілактику в середньому протягом 85,1 ± 15,4 EDs і 6,0 ± 0,9 місяців. Середня кількість препарату *Нувік*, яку пацієнти отримували для профілактики, становила 32,8 ± 2,8 МО/кг на

	одну інфузію та 466,1 ± 65,5 МО/кг на один місяць дослідження. Середня місячна частота кровотеч протягом періоду профілактичного лікування наприкінці дослідження на одного пацієнта становила 0,095 ± 0,211 для спонтанних кровотеч і 0,188 ± 0,307 для всіх типів кровотеч. Відповідні серединні значення були 0 (діапазон 0-0,71) і 0,074 (діапазон 0-1,21). Ефективність профілактичного лікування вважалась відмінною (< 0,75 BEs на місяць) у всіх пацієнтів для спонтанних BEs і відмінною або гарною (≤ 1 BE/місяць) у 31 із 32 пацієнтів (96,9%) для всіх типів BEs. **Лікування епізодів кровотеч (BEs)** Із 44 BEs, які виникали в дослідженні, 14 дрібних BEs взагалі не лікувалися, вірогідно тому, що лікування не вважалося за потрібне у цих легких випадках. П'ятнадцять пацієнтів перенесли 30 BEs (14 спонтанних, 14 через травму та дві з інших причин), які лікувалися препаратом *Нувік*. Із них, 14 (46,7%) BEs вважалися дрібними, а 16 (53,3%) - середніми чи великими. Всього було проведено 49 інфузій препаратом *Нувік* для лікування BEs; 88,9% BEs було проліковано 1 (81,5%) або 2 (7,4%) інфузіями. Серединна доза препарату *Нувік* на одну інфузію становила 32,1 МО/кг (діапазон 20-53), а серединна загальна доза, що використовувалась для лікування BE, становила 33,3 МО/кг (діапазон 20-353). Показники ефективності були наявними для 28 BEs (14 дрібних, 14 помірних або великих) і були відмінними (71,4%) чи гарними (28,6%) для всіх BEs. Для 2 BEs ефективність лікування не була оцінена пацієнтом/дослідником. **Профілактика хірургічних інфекцій** Вибірка SURG включала 5 хірургічних втручань, 1 невелике та 4 обширних (складних), у 5 пацієнтів. Для 4 хірургічних втручань (1 невеликого та 3 обширних хірургічних втручань), ефективність була оцінена як відмінна, інтраопераційно хірургом і в цілому хірургом і гематологом. Для одного складного хірургічного втручання, інтраопераційна ефективність була оцінена як гарна, а загальна ефективність - як помірна.
21. Показники безпеки	Безпеку препарату *Нувік* оцінювали у 32 пацієнтів із тяжкою гемофілією А. Пацієнти отримали всього 2921 інфузій препаратом *Нувік* (2722 для профілактики, 49 для лікування BEs, 58 для профілактики хірургічних інфекцій і 93 для оцінки IVR [одну інфузію вводили для оцінки IVR і для профілактики хірургічних інфекцій одночасно і підраховували двічі]) і мали в середньому 90,3 ± 15,9 EDs. Загальна середня доза препарату *Нувік* становила 248,515.7 ± 68,238.1 МО. Всього 65 небажаних явищ (AEs), що виникли в ході лікування, було зареєстровано у 21 із 32 пацієнтів (65,6%). Із них 59 (90,8%) були легкими (69,2%) чи помірними (21,5%) за ступенем тяжкості, і всі, за винятком одного випадку загострення артралгії в цільовому суглобі, пройшли/минули без наслідків. Шість AEs у 4 пацієнтів були оцінені як важкі, а два з них (виникли у 2 пацієнтів) також були оцінені як серйозні; один пацієнт помер внаслідок *епілептичного нападу*. Ці 6 AEs були викликані

	нещасним випадком або пояснювались медичним анамнезом пацієнтів; жодне з них не вважалось таким, що пов'язане з введенням препарату *Нувік*. Два пацієнта зазнали всього 5 AEs, можливо пов'язаних із введенням препарату. Один пацієнт повідомив про біль у місці ін'єкції після першої інфузії; у другого пацієнта відмічались вертіго (запаморочення), сухість у роті та парестезія після першого введення та запалення у місці ін'єкції після 15-го введення препарату *Нувік*. Всі ці 5 AEs були легкими, несерйозними та повністю зникли, не вимагаючи вжиття жодних заходів. Аналіз лабораторних показників не виявив відхилень, які вважалися б клінічно значущими в контексті клінічного ведення гемофілії А. Не було випадків тромбоемболії, і не було виявлено інгібіторів до FVIII або антитіл до FVIII у жодного пацієнта в будь-який момент часу під час дослідження.
22. Висновок (отримані результати)	Це дослідження показало відмінну ефективність препарату *Нувік* під час профілактики, а також для лікування проривних BEs та для профілактики хірургічних інфекцій. Також дослідження підтвердило сприятливу безпеку та переносимість препарату *Нувік* без виникнення інгібіторів або антитіл до FVIII.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) 18 липня 2023 року (П.І.Б) Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/* Віце-Президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології Октафарма АГ Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853, Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 16 (шістнадцять) сторінок .

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____/

Всього
прошито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою
_____
аркушів

Clinical Trial Report

GENA-09

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII

5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A**
6. Clinical trial phase	**2**
7. Clinical trial time frame	from **16-Mar-2009** through **26-May-2010**
8. Countries where the clinical trial was conducted	Russia
9. Number of subjects	planned: **22** actual: **22**
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To determine the pharmacokinetic (PK) profile of *Nuwiq* in terms of the FVIII coagulant activity (FVIII:C) and to compare it with the licensed recombinant FVIII concentrate Kogenate in previously treated patients (PTPs) with severe haemophilia A **Secondary objectives** ▪ To calculate the incremental recovery of FVIII:C for *Nuwiq* ▪ To investigate the immunogenic potential of *Nuwiq* ▪ To assess the clinical efficacy and safety of *Nuwiq* during prophylactic treatment ▪ To assess the clinical efficacy and safety of *Nuwiq* in the treatment of breakthrough bleeding episodes (BEs) ▪ To assess the clinical efficacy and safety of *Nuwiq* in surgical prophylaxis
11. Clinical trial design	Prospective, open-label, single-centre phase 2 study with a randomised crossover PK part (Part I) and an uncontrolled prophylaxis part (Part II)
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Severe haemophilia A (FVIII:C ≤1%) ▪ Age ≥18 and ≤65 years ▪ Body weight 45 kg to 110 kg ▪ Previously treated with FVIII (at least 150 EDs) ▪ Immunocompetent (CD4+ count above >200/µL) ▪ Negative for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus or respective viral load <200 particles/µL ▪ Freely given written informed consent **Exclusion criteria** ▪ Coagulation disorder other than haemophilia A ▪ Present or past FVIII inhibitor activity (≥0.6 Bethesda units) ▪ Severe liver or kidney disease (alanine aminotransferase [ALT] and aspartate aminotransferase [AST] levels >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L) ▪ Receiving or scheduled to receive immunomodulating drugs (other than anti-retroviral chemotherapy) e.g., α-

	interferon, prednisone (>10 mg/day equivalent), or similar drugs ▪ Participation in another clinical study currently or during the past month
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a human cell line-derived recombinant FVIII concentrate for intravenous use. The investigational medicinal product (IMP) (vial with freeze dried FVIII) was packed and labelled according to local regulations, together with the diluent (3.5 mL water for injection [WFI], from which 2.5 mL was transferred to the product vial), 2 vial adapters, 1 disposable syringe (10 mL), 1 butterfly needle and 2 alcohol swabs. *Nuwiq* was injected intravenously by bolus injection (maximally 4 mL/minute). **Dosing** ***PK assessments*** 50 IU FVIII/kg (exact labelled dose was administered) ***Prophylactic treatment*** 30 + 5 IU FVIII/kg every other day until 6 months and ≥50 EDs were reached. Two dose escalations (each +5 IU/kg) were allowed in case of an inadequate response (≥2 spontaneous BEs during one month). ***Treatment of BEs*** The dosage (and duration) of treatment of spontaneous or traumatic BEs during the open treatment period depended on the location and extent of bleeding and on the clinical situation of the patient. Dosage recommendations were as follows: ▪ *Minor haemorrhage:* 10–20 IU FVIII/kg every 12–24 hours until BE resolution ▪ *Moderate to major haemorrhage:* 15–30 IU FVIII/kg. Repeat one dose every 12–24 hours until BE resolution ▪ *Major to life-threatening BEs:* initial dose of 40–50 IU FVIII/kg. Repeat dose of 20–25 IU FVIII/kg every 8–12 hours until BE resolution ***Surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery. Dosage recommendations were as follows: ▪ *Minor surgery, incl. tooth extraction:* 25–30 IU FVIII/kg within 3 hours prior to surgery to achieve an intended peak target level of approximately 50% to 60%. Repeat one dose at 12–24 hours if needed. Trough level to be maintained at approximately 30% ▪ *Major surgery:* 50 IU FVIII/kg within 3 hours prior to surgery to achieve an intended target peak level of approximately 100%. Repeat if necessary after 6–12 hours initially and for ≥6 days until healing is

	complete. Trough level to be maintained at approximately 50%
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Comparator for the PK crossover comparison: Kogenate (50 IU FVIII/kg)
15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**Pharmacokinetics** PK data focus primarily on the chromogenic (CHR) assay, because this is the accepted measure in Europe and Russia. ***Primary endpoint*** ▪ To compare the area under the curve (AUC) for FVIII:C of *Nuwiq* and Kogenate using both the CHR and the one-stage (OS) assays and the actual potency of *Nuwiq* and Kogenate to account for differences in potency between lots (Part I, PK1 [Cycle 1 and Cycle 2]) ***Secondary endpoints*** ▪ In vivo half life ($T_{1/2}$), maximum plasma concentration (C_{max}), time to C_{max} (T_{max}), incremental in vivo recovery (IVR), mean residence time (MRT), volume of distribution at steady state (V_{ss}) and clearance (CL), calculated for FVIII:C using both the CHR and the OS assays and the actual potency of *Nuwiq* and Kogenate Incremental IVR was calculated from plasma FVIII levels before infusion and from peak plasma levels obtained in the 0.25, 0.5, 0.75, or 1 hour post-infusion samples. In patients who entered Part II of the study (efficacy and safety phase), IVR for *Nuwiq* was measured at 3 months (PK_{REC}-3M), and a full PK analysis for *Nuwiq* at all time points, as in Part I (PK1) of the study, was performed in patients at 6 months (PK2-6M). **Prophylactic treatment** *Secondary endpoints* ▪ Overall efficacy assessment for prophylaxis based on the number of BEs/month: excellent (<0.75), good (0.75–1), moderate (>1–1.5), poor (>1.5) ▪ The frequency of bleeds under prophylactic treatment and IMP consumption (FVIII IU/kg per month, per year) per patient and in total **Bleeding episodes** *Secondary endpoint* ▪ Efficacy assessment of each IMP injection and an overall efficacy assessment at the end of the BE The efficacy assessment was based on the following: – *Excellent:* Abrupt pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding within approximately 8 hours after a single infusion

	– *Good:* Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8–12 hours after an infusion requiring up to 2 infusions for complete resolution – *Moderate:* Probable or slight beneficial effect within approximately 12 hours after the first infusion requiring more than two infusions for complete resolution – *Poor:* No improvement within 12 hours, or worsening of symptoms, requiring more than 2 infusions for complete resolution The Independent Data Monitoring Committee (IDMC) adjudicated all efficacy assessments for the treatment of BEs. **Surgical prophylaxis** *Secondary endpoints* ▪ Overall efficacy assessment by the surgeon and haematologist (taking the intra- and post- operative assessment into account) after the end of the surgical prophylactic treatment ▪ Average and maximum expected estimated blood loss versus actual estimated blood loss
17. Safety endpoints	*Secondary endpoints* ▪ Clinical tolerability was assessed by monitoring adverse events (AEs), vital signs, and laboratory parameters. ▪ Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, and body temperature) tested at pre-defined time points ▪ Routine safety laboratory parameters tested at pre-defined time points: haematological parameters (red blood cell count, white blood cell count, haemoglobin, haematocrit, and platelet count); clinical chemistry (total bilirubin, ALT, AST, blood urea nitrogen, serum creatinine, lactate dehydrogenase [LDH]); serum electrolytes: sodium, potassium, bicarbonate, calcium; urine analysis: urine dipstick chemical analysis (leucocyturia, haematuria, proteinuria, glucose, ketones, bilirubin, nitrites – if positive including microscopic examination) ▪ Inhibitor activity was determined by modified Bethesda assays (Nijmegen modification) at study entry, immediately before the first *Nuwiq* administration, after 1 ED, after 10 to 15 EDs, and at the 3-month and completion visits. At the same time points, samples were collected for anti-FVIII antibody analysis
18. Statistical methods	Because no confirmatory hypothesis testing was planned, no formal sample size estimation was performed. For the comparison of the PK profile of *Nuwiq* with Kogenate, the 90% confidence intervals (CIs) for the ratio or log-ratio of *Nuwiq* to Kogenate for selected dose- independent or dose-adjusted PK parameters are presented.

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	All 22 patients were white Caucasian adult males with severe haemophilia A (FVIII:C ≤1%). Baseline Haemophilia Joint Health Scores and monthly incidence of BEs indicated severe joint damage and poorly controlled haemophilia A. GENA-09 was the first clinical study to systematically evaluate the efficacy of recombinant FVIII prophylaxis in such a severely affected patient population inadequately treated since childhood.
20. Efficacy outcomes	**Pharmacokinetics** In Part I of the study, all 22 enrolled patients received *Nuwiq* or Kogenate in PK1 Cycle 1 and crossed over to the alternate treatment in PK1 Cycle 2. *Nuwiq* was bioequivalent to the currently licensed recombinant FVIII comparator, Kogenate, according to the main CHR PK properties. The ratio (*Nuwiq* relative to Kogenate) of geometric mean [90% CI] for AUC norm was 0.885 [0.819, 0.956] and was within the accepted range for bioequivalence range of 0.8 to 1.25. Mean incremental IVR for both products was approximately 2%/IU/kg and consistent with expected values. In addition, the ratio of geometric mean [90% CI] for IVR (*Nuwiq* relative to Kogenate) was 1.012 [0.935, 1.096] and was within the accepted range for bioequivalence of 0.8 to 1.25. $T_{1/2}$ was slightly shorter with *Nuwiq* compared with Kogenate (~11 vs 13 hours), but was within the range expected for a recombinant FVIII. The main PK parameters for *Nuwiq* were equivalent at 6 months (N=21) compared with study start when assessed by bioequivalence criteria. The ratio of geometric mean [90% CI] at 6 months versus study start for AUC norm and IVR were 0.93 [0.851, 1.012] and 1.07 [0.991, 1.149], respectively. **Prophylactic treatment** At study completion, 22 patients had received *Nuwiq* as prophylaxis for a mean of 90 EDs (PROPH population) and a dosage of 32.8 IU/kg per ED. Efficacy of prophylaxis was excellent (<0.75 BEs/month) in 81.8% of patients and good (>0.75–1 BEs/month) for 4.5% of patients (86.4% of patients excellent or good). Prophylaxis efficacy was excellent in 100% (22 of 22) of patients for traumatic BEs; prophylaxis efficacy for spontaneous BEs was excellent in 81.8% (18 of 22) of patients, good in 9.1% (2 of 22) of patients (90.9% [20 of 22] patients excellent or good) and moderate in 9.1% (2 of 22) of patients. Furthermore, average monthly BE rate was reduced compared with historical rates in all patients, with a mean reduction of 71% in patients who received FVIII prophylaxis prior to the study. In addition to the severely impaired joint

	health and historic BE rates in this patient population, it is also notable that these haemostatic efficacy ratings were based on the number of BEs, which is considered more stringent than the more subjective efficacy ratings historically based on the Investigator's discretionary assessment. **Bleeding episodes** There were 47 breakthrough BEs treated with *Nuwiq* (33 spontaneous, 13 traumatic, 1 after physical activity) in 14 of the 22 patients receiving prophylaxis with *Nuwiq*. The mean actual dose administered was 32.6 IU/kg per infusion. The haemostatic efficacy rating of *Nuwiq* was excellent or good for 61.7% (29 of 47) of BEs. Efficacy was rated as moderate in the remaining 18 cases (6 patients). Fourteen out of those 18 cases were spontaneous BEs and 11 out of these 14 (78.6%) were BEs into target joints with joint scores of 10 and higher. Efficacy was rated as excellent or good in 94.1% (16 of 17) of minor BEs and 43.3% (13 of 30) of moderate to major BEs. Again these data should be considered in the context of the severely impaired joint health and historic BE rates, and the relatively low doses administered, in this patient population. **Surgical prophylaxis** The efficacy of surgical prophylaxis with *Nuwiq* was rated as excellent by the surgeon and the haematologist for all 14 minor surgical procedures (4 patients).
21. Safety outcomes	The 22 patients received a total of 2,153 *Nuwiq* infusions and had a mean of 97.7 days of exposure to *Nuwiq* across all assessments. The total mean dose of *Nuwiq* was 226,576 IU (3,253.2 IU/kg). Nine AEs were recorded in 6 of the 22 patients (27.3%) in 8 of 2,153 infusions. There were no serious or severe or treatment-related AEs. No death occurred during the entire study. All AEs were mild in severity, with the exception of one case of worsening leucocyturia, which was of moderate severity and already present at enrolment. Analysis of laboratory parameters showed few abnormalities and none of these were considered clinically relevant in the context of clinical management of haemophilia A. There were no cases of thromboembolism and no FVIII inhibitors or anti-FVIII antibodies were detected.
22. Conclusion (findings)	The results of this study indicate that *Nuwiq* is bioequivalent to the licensed recombinant FVIII comparator, Kogenate, according to the main CHR PK properties. In addition, the main CHR PK properties for *Nuwiq* after 6 months of prophylaxis were equivalent to those observed at study start.

	In this severely affected adult population inadequately treated since childhood, *Nuwiq* was efficacious as prophylaxis, as treatment of breakthrough BEs in patients receiving prophylaxis, and as prophylaxis in patients undergoing minor surgery. *Nuwiq* exhibited an excellent safety, tolerability, and immunogenicity profile, with no cases of thromboembolism or occurrence of FVIII inhibitors or antibodies.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 5
8853 Lachen, Switzerland

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по клінічному випробуванню
GENA-09

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік /Nuwiq/***
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник, відповідальний за виробництво перозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма АБ, Швеція**/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник, відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/** Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt 06847, Germany (м. Дессау-Росслау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

	Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника: **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10, 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)
4. Проведені дослідження:	x так □ ні якщо ні, надати обгрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Клінічне дослідження для вивчення фармакокінетики, ефективності, безпеки та імуногенності рекомбінантного фактору коагуляції крові VIII, отриманого з клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII) у пацієнтів із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування**
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	з **16 березня 2009** року по **26 травня 2010** року
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Росія
9. Кількість суб'єктів	Запланованих: **22** Фактичних: **22**
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль:** ▪ Визначити фармакокінетичний (РК) профіль препарату *Нувік* з точки зору коагуляційної активності FVIII (FVIII:C) та порівняти його з зареєстрованим рекомбінантним концентратом FVIII Когенейт у пацієнтів із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування (PTPs). **Вторинні цілі:** ▪ Підрахувати поступове відновлення FVIII:C для препарату *Нувік* ▪ Дослідити імуногенний потенціал препарату *Нувік* ▪ Оцінити клінічну ефективність і безпеку препарату *Нувік* під час профілактичного лікування ▪ Оцінити клінічну ефективність і безпеку препарату *Нувік* у лікуванні епізодів прориних кровотеч (BEs) ▪ Оцінити клінічну ефективність і безпеку препарату *Нувік* у профілактиці хірургічних інфекцій
11. План клінічного випробування	Проспективне, відкрите, одноцентрове дослідження 2 фази з рандомізованою перехресною РК частиною (Частина I) і неконтрольованою профілактичною частиною (Частина II)

12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Тяжка гемофілія А (FVIII:C ≤ 1%) ▪ Вік ≥ 18 і ≤ 65 років ▪ Маса тіла від 45 кг до 110 кг ▪ Раніше ліковані FVIII (принаймні, 150 днів прийому препарату (EDs)) ▪ Зі здоровим імунітетом (кількість CD4+ > 200/мкл) Негативний результат аналізу на вірус імунодефіциту людини (HIV) і вірус гепатиту С або вірусне навантаження < 200 частин/мкл л ▪ Добровільно надана письмова інформована згода. **Критерії виключення** ▪ Інші порушення згортання крові, крім гемофілії А ▪ Активність інгібіторів до FVIII в даний час або в минулому (≥ 0,6 Бетезда одиниць) ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотрансферази [ALT] чи аспартатамінотрансферази [AST] у 5 разів перевищують верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л) ▪ Отримує чи планує отримувати імуно-модулюючі препарати (крім антиретровірусної хіміотерапії), наприклад, альфа-інтерферон, преднізон (еквівалентний > 10 мг/день) або подібні препарати ▪ Участь в іншому клінічному дослідженні в даний час або протягом останнього місяця
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові VIII із делецією В-домена, отриманого із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Досліджуваний лікарський засіб (IMP) (флакон із ліофілізованим FVIII) упакований і маркований відповідно до національних нормативно-правових актів разом із розчинником (3,5 мл води для ін'єкцій [WFI], з якої 2,5 мл перенесено у флакон із препаратом, 2 адаптери для відкриття флакону, 1 одноразовий шприц (10 мл), 1 голка-метелик і 2 просочені спиртом тампони. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію (з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину). **Дозування** ***PK оцінки*** 50 МО FVIII/кг (була введена точна заявлена доза). ***Профілактичне лікування*** 30 + 5 МО FVIII/кг через день до 6 місяців і досягнення ≥ 50 EDs. Дозволялось збільшення двох доз (кожної на + 5 МО/кг) у разі недостатнього відгуку (≥ 2 спонтанних BEs протягом одного місяця). ***Лікування епізодів кровотеч (BEs)*** Дозування (і тривалість) лікування спонтанних або травматичних BEs протягом відкритого періоду лікування залежали як від

	ділянки, так і від ступеню (тривалості) кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Незначна кровотеча*: 10-20 МО FVIII/кг кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Помірна чи велика (обширна) кровотеча*: 15-30 МО FVIII/кг. Повторювати дозу кожні 12-24 годин до припинення ВЕ ▪ *Великі чи загрозливі для життя ВЕх:* початкова доза 40-50 МО FVIII/кг. Повторювати дозу 20-25 МО FVIII/кг кожні 8-12 годин до припинення ВЕ. ***Профілактика хірургічних інфекцій*** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання. Рекомендовані наступні дози препарату: ▪ *Малі хірургічні втручання, включаючи видалення зубів*: 25-30 МО FVIII/кг протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 50-60%. Повторювати дозу кожні 12-24 годин, при необхідності. Потрібно підтримувати приблизно 30% мінімальний рівень. ▪ *Обширні хірургічні втручання*: 50 МО FVIII/кг протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 100%. При необхідності, повторювати спочатку через 6-12 годин і протягом ≥ 6 днів до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 50% мінімальний рівень.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Препарат порівняння для РК перехресного порівняння: Когенейт (50 МО FVIII/кг)
15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Фармакокінетика** РК дані фокусувались головним чином на хромогенному (CHR) аналізі, тому що це є загальноприйнятим заходом у Європі та Росії. ***Первинна кінцева точка*** ▪ Порівняти площу під кривою (AUC) для FVIII:C препаратів *Нувік* і Когенейт, використовуючи як CHR, так і одностадійний (OS) аналізи та фактичну активність препаратів *Нувік* і Когенейт, щоб врахувати різницю в активності між серіями (Частина I, РК1 [Цикл 1 і Цикл 2]) ***Вторинні кінцеві точки*** ▪ Період напіввиведення in vivo ($T_{1/2}$), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час до C_{max} (T_{max}), поступове відновлення in vivo (IVR), середній час утримання препарату (MRT), об'єм розподілу в стані рівноваги (V_{ss}) і кліренс (CL), підраховані для FVIII:C з використанням як CHR, так і OS аналізів, і фактичної активності препаратів *Нувік* і

	Когенсійт Поступове IVR підраховувати з рівнів FVIII у плазмі крові перед інфузією та з максимальних рівнів у плазмі, отриманих у зразках через 0,25, 0,5, 0,75 або 1 годину після інфузії. У пацієнтів, які були включені в Частину II дослідження (фаза ефективності та безпеки), IVR для препарату *Нувік* вимірювали через 3 місяці (PK_{REC}-3M), а повний PK аналіз для препарату *Нувік* у всі моменти часу, як у Частині I (PK1) дослідження, проводили у пацієнтів через 6 місяців (PK2-6M). **Профілактичне лікування** *Вторинні кінцеві точки* ▪ Загальна оцінка ефективності для профілактики на основі кількості BEs/місяць: відмінна (<0,75), гарна (0,75-1), помірна (> 1-1,5), низька (> 1,5) ▪ Частота кровотеч при профілактичному лікуванні та споживання IMP (FVIII МО/кг на місяць, на рік) на одного пацієнта та в цілому **Епізоди кровотеч** *Вторинна кінцева точка* ▪ Оцінка ефективності кожної ін'єкції IMP та загальна оцінка ефективності наприкінці BE. Оцінка ефективності базувалася на наступному: ▪ *Відмінна*: раптове полегшення болю та/або беззаперечне покращення об'єктивних ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після однократної інфузії. ▪ *Гарна*: певне полегшення болю та/або покращення ознак кровотечі протягом приблизно 8-12 годин після інфузії, що потребувало до 2 інфузій для повного одужання. ▪ *Помірна*: вірогідний або незначний сприятливий ефект протягом приблизно 12 годин після першої інфузії, що потребувало більше двох інфузій для повного одужання. ▪ *Низька*: відсутність покращення протягом 12 годин або погіршення симптомів, що потребувало більше 2 інфузій для повного одужання. Комітет із незалежної оцінки результатів дослідження (IDMC) ухвалив усі оцінки ефективності по лікуванню BEs. **Профілактика хірургічних інфекцій** *Вторинні кінцеві точки* ▪ Загальна оцінка ефективності хірургом і гематологом (враховуючи інтраопераційну та пост-операційну оцінку) наприкінці профілактики хірургічних інфекцій ▪ Середня та максимальна очікувана підрахована втрата крові порівняно з фактичною підрахованою втратою крові.

17. Кінцеві точки безпеки	*Вторинні кінцеві точки* ▪ Клінічну переносимість оцінювали шляхом моніторингу небажаних явищ (AEs), основних показників життєдіяльності та лабораторних показників. ▪ Основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання та температура тіла) досліджувались у заздалегідь визначені моменти часу. ▪ Стандартні (загальноприйняті) лабораторні показники безпеки перевіряли в заздалегідь визначені моменти часу: гематологічні показники (кількість еритроцитів, кількість лейкоцитів, гемоглобін, гематокрит і кількість тромбоцитів); біохімічні показники (загальний білірубін, ALT, AST, азот сечовини крові, креатинін сироватки, лактатдегідрогеназа [LDH]); вміст електролітів у сироватці: натрій, калій, бікарбонат, кальцій; аналіз сечі: аналіз сечі тест-полосками (лейкоцитурія, гематурія, протеїнурія, глюкоза, кетони, білірубін, нітрити - у разі позитивного результату, включаючи мікроскопічне дослідження) ▪ Активність інгібіторів визначали за допомогою модифікованих Бетезда-аналізів (модифікація Неймеген) на початку дослідження, відразу перед першим введенням препарату *Нувік*, через 1 ED, через 10-15 EDs, а також під час 3-місячного візиту та візиту завершення дослідження. У ті ж моменти часу відбирали зразки для аналізу антитіл до FVIII.
18. Статистичні методи	Оскільки ніякої перевірки підтверджуючої гіпотези не планувалось, формальна оцінка розміру вибірки не проводилась. Для порівняння РК профілю препарату *Нувік* з препаратом Когенейт, були представлені (наведені) 90% довірчі інтервали (CIs) для співвідношення або логарифмічного відношення між препаратами *Нувік* і Когенейт для вибраних РК параметрів, що не залежали від дози чи коригування дози.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Всі 22 пацієнта були дорослими чоловіками європеоїдної раси з тяжкою гемофілією А (FVIII:C ≤ 1%). Вихідна оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії (BHJHS) та щомісячна частота BEs вказували на тяжке ураження суглобів і погано контрольовану гемофілію А. GENA-09 було першим клінічним дослідженням, у якому систематично оцінювалась ефективність профілактики рекомбінантного FVIII в такій групі тяжко уражених пацієнтів, які не отримували достатнього (задовільного) лікування з дитинства.
20. Показники ефективності	**Фармакокінетика** У Частині І дослідження, всі 22 включені в дослідження пацієнти отримували препарат *Нувік* або Когенейт у РКІ Цикл 1 та перейшли на альтернативне лікування в РКІ Цикл 2. Препарат *Нувік* був біоеквівалентним зареєстрованому на сьогоднішній день препарату порівняння рекомбінантного FVIII,

	Когенейт, відповідно до основних CHR PK властивостей. Співвідношення (препарат *Нувік* відносно Когенейт) середнього геометричного [90% CI] для AUC_{norm} становило 0,885 [0,819, 0,956] і було в межах допустимого діапазону для біоеквівалентності від 0,8 до 1,25. Середнє поступове відновлення IVR для обох препаратів становило приблизно 2%/МО/кг і відповідало очікуваним значенням. Крім того, співвідношення середнього геометричного [190% CI] для IVR (препарат *Нувік* відносно Когенейт) становило 1,012 [0,935, 1,096] і було в межах допустимого діапазону для біоеквівалентності від 0,8 до 1.25. $T_{1/2}$ був трохи коротшим для препарату *Нувік* порівняно з препаратом Когенейт (□11 порівняно з 13 годинами), але був у діапазоні, очікуваному для рекомбінантного FVIII. Основні PK параметри для препарату *Нувік* були еквівалентними через 6 місяців (N=21) порівняно з початком дослідження, коли вони оцінювались за допомогою критеріїв біоеквівалентності. Співвідношення середнього геометричного [90% CI] через 6 місяців порівняно з початком дослідження для AUC_{norm} і IVR становило 0,93 [0,851, 1,012] та 1,07 [0,991, 1,149], відповідно. **Профілактичне лікування** При завершенні дослідження, 22 пацієнта отримували препарат *Нувік* як профілактику протягом в середньому 90 EDs (вибірка PROPH) і в дозі 32,8 МО/кг на ED. Ефективність профілактики була відмінною (< 0,75 BEs/місяць) у 81,8% пацієнтів і гарною (> 0,75 - 1 BEs/місяць) у 4,5% пацієнтів (у 86,4% пацієнтів відмінною чи гарною). Ефективність профілактики була відмінною у 100% (22 із 22) пацієнтів для травматичних BEs; ефективність профілактики для спонтанних BEs була відмінною у 81,8% (18 із 22) пацієнтів, гарною - у 9,1% (2 із 22) пацієнтів (у 90,9% [20 із 22] пацієнтів відмінною чи гарною) і помірною - у 9,1% (2 із 22) пацієнтів. Крім того, середня місячна частота BE була знижена порівняно з попередніми показниками у всіх пацієнтів, із середнім зниженням 71% у пацієнтів, які отримували профілактику FVIII перед дослідженням. На додаток до серйозних порушень функції суглобів і попередніх показників BE в цій групі пацієнтів, також слід зазначити, що ці гемостатичні показники ефективності базувалися на кількості BEs, що вважалися більш суворими, ніж більш суб'єктивні показники ефективності, які раніше базувалися на оцінці, що проводилась на розсуд дослідників. **Епізоди кровотеч** Спостерігалось 47 проривних кровотеч (BEs) при лікуванні препаратом *Нувік* (33 спонтанних, 13 травматичних, 1 після фізичної активності) у 14 із 22 пацієнтів, які отримували профілактику препаратом *Нувік*. Середня фактична доза, що вводилась, складала 32,6 МО/кг на одну інфузію. Оцінка гемостатичної ефективності препарату *Нувік* була відмінною або гарною для 61,7% (29 із 47) BEs. Ефективність

	оцінювали як помірну в решті 18 випадків (6 пацієнтів). Чотирнадцять із цих 18 випадків були спонтанними BEs, а 11 із цих 14 (78,6%) були BEs в суглоби-мішені з балами по суглобах 10 і вище. Ефективність оцінювали як відмінну чи гарну в 94,1% (16 із 17) незначних BEs і в 43,3% (13 із 30) помірних і великих BEs. І знову, ці дані слід розглядати в контексті серйозних порушень функції суглобів і попередніх показників BE, а також відносно низьких доз, які вводились цій групі пацієнтів. **Профілактика хірургічних інфекцій** Ефективність профілактики хірургічних інфекцій препаратом *Нувік* оцінювалась як відмінна хірургом і гематологом для всіх 14 малих хірургічних втручань (4 пацієнти).
21. Показники безпеки	22 пацієнти отримували всього 2,153 інфузій препарату *Нувік* і мали в середньому 97,7 днів прийому препарату *Нувік* за всіма оцінками. Загальна середня доза препарату *Нувік* становила 226,576 МО (3,253.2 МО/кг). Дев'ять небажаних явищ (AEs) було зареєстровано у 6 із 22 пацієнтів (27,3%) у 8 із 2,153 інфузій. Не було серйозних або тяжких AEs або AEs, пов'язаних із лікуванням. Протягом усього дослідження не було жодної смерті. Всі AEs були легкими за ступенем тяжкості, за винятком одного випадку погіршення лейкоцитурії, яка була середнього ступеня тяжкості та вже була наявною при включенні в дослідження. Аналіз лабораторних показників показав деякі зміни, і жодна з них не вважалася клінічно значущою в контексті клінічного ведення гемофілії А. Не було випадків тромбоемболії та не було виявлено інгібіторів до FVIII або антитіл до FVIII.
22. Висновок (отримані результати)	Результати цього дослідження вказують на те, що препарат *Нувік* є біоеквівалентним зареєстрованому препарату порівняння рекомбінантного FVIII, Когенейт, відповідно до основних CHR PK властивостей. Крім того, основні CHR PK властивості для препарату *Нувік* через 6 місяців профілактики були еквівалентними тим, що спостерігалися на початку дослідження. В цій тяжко хворій групі дорослих пацієнтів, які не отримували достатнього (задовільного) лікування з дитинства, препарат *Нувік* був ефективним як профілактика, як лікування проривних BEs у пацієнтів, які отримували профілактику, і як профілактика у пацієнтів, які перенесли малі хірургічні втручання. Препарат *Нувік* продемонстрував відмінний профіль безпеки, переносимості та імуногенності, без випадків тромбоемболії та появи інгібіторів або антитіл до FVIII.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) 18 липня 2023 року (П.І.Б) Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/*

17
98

	Віце-Президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології Октафарма АГ Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853, Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 17 (сімнадцять) сторінок.

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____

Всього
прошито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою
17 (сімнадцять)
аркушів

Clinical Trial Report

GENA-13

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term**

	Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII
6. Clinical trial phase	**3b**
7. Clinical trial time frame	from **25-Oct-2011** through **13-May-2016**
8. Countries where the clinical trial was conducted	Czech Republic, France, Poland, Romania, Russia, UK
9. Number of subjects	planned: **any evaluable patients who had completed study GENA-03 with a study participation period of 6 months** actual: **49**
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To determine the long-term immunogenicity and tolerability of *Nuwiq* in previously treated children with severe haemophilia A **Secondary objectives** ▪ To determine the long-term efficacy of *Nuwiq* in the prophylaxis and treatment of bleeding episodes (BEs), and in surgical prophylaxis in previously treated children with severe haemophilia A
11. Clinical trial design	Prospective, open-label, uncontrolled, international, multicentre phase 3b study
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Evaluable completion of study GENA-03 with a study participation of 6 months, provided that prophylaxis with *Nuwiq* continued without intermediate interruption ▪ Voluntary informed written and signed consent obtained from the parents (or legal guardians) **Exclusion criteria** ▪ Development of FVIII inhibitors (≥0.6 Bethesda units [BU]) in the course of study GENA-03 ▪ Any severe liver or kidney disease (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L)
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant (r)FVIII concentrate for intravenous use. **Dosing** ***Prophylactic treatment*** Every-other-day or a 3-times-a-week dosage regimen was available for selection. Regardless of the selected regimen, the prophylactic dose was 30–40 IU FVIII/kg BW. Two dose escalations of approximately +5 IU FVIII/kg BW each were recommended if two or more spontaneous BEs within one month were reported.

	Treatment of BEs The dosage and duration depended on the location and extent of bleeding as well as on the clinical situation of the patient. Dosage recommendations: ▪ *Minor haemorrhage:* 20–30 IU FVIII/kg BW every 12–24 hours until BE had resolved. ▪ *Moderate to major haemorrhage:* 30–40 IU FVIII/kg BW, repeat one dose every 12–24 hours until BE had resolved. ▪ *Major to life-threatening haemorrhage:* initial dose of 50–60 IU FVIII/kg BW, repeat dose of 20–25 IU FVIII/kg BW every 8–12 hours until BE had resolved. ***Surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery and on the patient's individual incremental recovery. Dosage recommendations: ▪ *Minor surgeries, including tooth extractions:* 25–30 IU FVIII/kg BW within 3 hours before surgery to achieve an intended target peak level of about 50–60%. Repeat dose every 12–24 hours until healing is complete. Trough levels should be maintained at approximately 30%. ▪ *Major surgeries:* 50 IU FVIII/kg BW within 3 hours before surgery to achieve an intended target peak level of approximately 100%. Repeat dose if necessary after 6–12 hours initially and for at least 6 days until healing is complete. Trough levels should be maintained at approximately 50%.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	—
15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**Secondary endpoints** ▪ The **long-term efficacy of prophylactic treatment** was assessed based on the monthly and annual rates of spontaneous and total BEs. ▪ The **long-term efficacy in the treatment of BEs** was assessed by the patient/patient's parents (or legal guardians) at the end of a BE. ▪ The **efficacy in surgical prophylaxis** was assessed by the surgeon at the end of surgery and postoperatively by both the surgeon and the haematologist. The long-term efficacy of prophylactic treatment with *Nuwiq* was determined based on the monthly frequency of spontaneous BEs in each individual patient and the annual bleeding rate (ABR) of all types of BEs. In terms of individual prophylactic efficacy, the following assessment criteria were used: ▪ *Excellent:* Fewer than 0.75 spontaneous BEs per month ▪ *Good:* Between 0.75 and 1 spontaneous BEs per month

- *Moderate:* Between more than 1 and 1.5 spontaneous BEs per month
- *Poor:* More than 1.5 spontaneous BEs per month

The long-term efficacy of *Nuwiq* in the treatment of BEs was assessed by the patient/patient's parents (or legal guardians) at the end of a BE using the criteria in the table below. All BEs with an efficacy rating of 'excellent' or 'good' were defined as 'successfully treated.'

- *Excellent:* Abrupt pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding within approximately 8 hours after a single infusion
- *Good:* Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8-12 hours after an infusion, requiring up to 2 infusions for complete resolution
- *Moderate:* Probable or slight beneficial effect within approximately 12 hours after the first infusion, requiring more than 2 infusions for complete resolution
- *None:* No improvement within 12 hours, or worsening of symptoms, requiring more than 2 infusions for complete resolution

The efficacy of *Nuwiq* in surgical prophylaxis was assessed by the surgeon at the end of surgery and postoperatively by both the surgeon and the haematologist. An overall efficacy assessment taking both the intra- and postoperative assessment into account was given by both the surgeon and the haematologist. All surgical procedures with an efficacy rating of 'excellent' or 'good' were considered 'successfully treated.'

The assessment of intraoperative efficacy performed by the surgeon at the end of surgery was based on the following criteria:

- *Excellent:* Intraoperative blood loss was lower than or equal to the average expected blood loss for the type of procedure performed in a patient with normal haemostasis and of the same sex, age, and stature.
- *Good:* Intraoperative blood loss was higher than average expected blood loss but lower or equal to the maximal expected blood loss for the type of procedure in a patient with normal haemostasis.
- *Moderate.* Intraoperative blood loss was higher than maximal expected blood loss for the type of procedure performed in a patient with normal haemostasis, but haemostasis was controlled.
- *None:* Haemostasis was uncontrolled, necessitating a change in clotting factor replacement regimen.

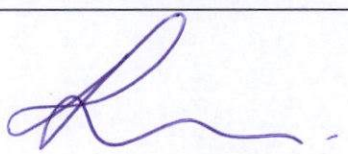
The assessment of postoperative efficacy performed by the surgeon and haematologist at the end of the postoperative period was based on the following criteria:

- *Excellent:* No postoperative bleeding or oozing that was not due to complications of surgery. All postoperative

	bleeding (due to complications of surgery) was controlled with *Nuwiq* as anticipated for the type of procedure. ▪ *Good:* No postoperative bleeding or oozing that was not due to complications of surgery. Control of postoperative bleeding due to complications of surgery required increased dosing with *Nuwiq* or additional infusions not originally anticipated for the type of procedure. ▪ *Moderate:* Some postoperative bleeding and oozing that was not due to complications of surgery; control of postoperative bleeding required increased dosing with *Nuwiq* or additional infusions not originally anticipated for the type of procedure. ▪ *None:* Extensive uncontrolled postoperative bleeding and oozing. Control of postoperative bleeding required use of an alternate FVIII concentrate.
17. Safety endpoints	**Primary endpoints** ▪ **Long-term immunogenicity** was assessed based on inhibitor activity determined using the modified Bethesda assay (Nijmegen modification) and anti-rhFVIII antibody measurements. ▪ **Long-term tolerability** was assessed by monitoring adverse events (AEs) throughout the study duration.
18. Statistical methods	Because this was an uncontrolled study, no inferential analysis involving formal testing and, consequently, no formal sample size estimation were performed. The statistical analysis of all endpoints was performed descriptively. Additional descriptive and exploratory statistics, such as geometric means or confidence intervals (CIs), were included as appropriate. No confirmatory hypothesis testing was performed.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	The median age of the entire patient population was 6 (range, 3–13) years. All patients had severe haemophilia A and were white and of neither Hispanic nor Latino ethnicity. Genetic defects were documented in 47 of the 49 enrolled patients, the most common being intron 22 inversion (N=21, 42.9%) and missense mutations (N=8, 16.3%). Slightly more than one third of the patients had a family history of haemophilia (N=19, 38.8%), and 3 patients (6.1%) had a family history of inhibitors
20. Efficacy outcomes	**Prophylactic treatment** The 49 enrolled patients received a total of 19,725 prophylactic infusions. The median duration of prophylactic treatment was 30 months (range, 9.5–52). The median dose per prophylactic infusion was 36.5 IU/kg (range, 28.5–61) and was thus similar to the median prophylactic dose of 37.8 IU/kg (range, 26–56.7) administered in GENA-03.Of the 49 enrolled patients, 27 patients experienced 81 spontaneous BEs. The efficacy of prophylactic treatment was found to be 'excellent' in all 49 patients (100%) undergoing prophylactic

	treatment, i.e., the monthly rate of spontaneous BEs per patient was less than 0.75. The ABR for spontaneous BEs in the 49 patients decreased significantly from 1.36 in GENA-03 to 0.67 in GENA-13 (GENA-13/GENA-03 ratio: 0.49; 95% CI of 0.28–0.86). Analysis by age showed a significant decrease in the ABR for spontaneous BEs between GENA-03 and GENA-13 in the younger age group (GENA-13/GENA-03 ratio: 0.29; 95% CI of 0.11–0.74) and a nonsignificant decrease in the older age group. Decreases in the ABRs for traumatic and joint bleeds were also seen in both age groups, but none of these were significant. The ABR for all types of BEs decreased nonsignificantly from 3.54 in GENA-03 to 2.88 in GENA-13 (GENA-13/GENA-03 ratio: 0.81; 95% CI: 0.60–1.10), with a significant decrease still seen in the younger age group (GENA-13/GENA-03 ratio: 0.57; 95% CI: 0.37–0.90). Overall, through continued prophylactic treatment with *Nuwiq* from GENA-03 into GENA-13, decreases in the spontaneous, traumatic, joint, and overall ABRs in both age groups were observed, with the most substantial decrease occurring for spontaneous BEs in patients aged 2–5 years at the start of treatment. Of the 49 patients, 35 patients (71%) did not have a single abnormal joint score throughout the study. The mean total HJHS improved from 0.69 ± 2.99 (range, 0–20) at baseline to 0.23 ± 0.84 (range, 0–4) at the end of the study, and the mean global gait score improved from 0.15 ± 0.65 (range, 0–4) to 0.06 ± 0.25 (range, 0–1). **Treatment of BEs** Of the 49 enrolled patients, 41 patients experienced 336 BEs. Of these, 81 BEs (24%) in 27 patients were spontaneous, 209 BEs (62%) were traumatic, and 46 BEs (14%) had other or undocumented causes. In terms of severity, 182 BEs (54.2%) were of minor, 146 (43.4%) of moderate to major, 5 (1.5%) of major to life-threatening, and 3 (0.9%) of undocumented severity. About one third of BEs were joint bleeds. Of the 311 BEs requiring treatment, 222 BEs (71.4%) were treated with one infusion, 42 BEs (13.5%) required 2 infusions, and 47 BEs (15.1%) BEs required 3–8 infusions. Overall, 485 infusions were administered for the treatment of BEs. The median dose per infusion was 39.8 IU/kg (range, 24.6–111.1), and the median dose per BE was 47.4 IU/kg (range, 24.6–351.3). Treatment efficacy was rated as 'excellent' in 178 of the 311 treated BEs (57.2%), as 'good' in 75 BEs (24.1%), as 'moderate' in 46 BEs (14.8%), and as 'none' in 6 BEs (1.9%), and it was undocumented in 6 BEs (1.9%). The 6 BEs

	whose treatment efficacy was classified as 'none' were all moderate to major in severity and were treated with 4–8 infusions. In total, therefore, 253 BEs (81.4%) had an efficacy rating of either 'excellent' or 'good' and were therefore considered to have been 'successfully treated.' By comparison, the proportion of 'successfully treated' BEs in GENA-03 had been 82.4% ('excellent,' 71.3%; 'good,' 11.1%). **Surgical prophylaxis** Of the 49 enrolled patients, 16 patients underwent 27 surgeries, 24 of which were treated with IMP. Of these, 12 were minor and 12 were major surgeries. Overall, 261 infusions were administered for the treatment of surgeries. The median doses per infusion were only slightly higher for major than for minor surgeries (i.e., 49.6 and 41.5 IU/kg, respectively). The median number of infusions for minor and major surgeries was 8 (range, 2–19) and 11 (range, 3–37), respectively. In both minor and major surgeries, the actual median blood loss was lower than the average expected median blood. No postoperative haematomas were reported. All available assessments rated the efficacy of surgical prophylaxis with *Nuwiq* as 'excellent.' Of the 24 treated surgeries, both the intraoperative assessment by the surgeon and the overall assessments by the surgeon and the haematologist were available for 16 surgeries. Another 5 surgeries had at least one available efficacy assessment. Three minor surgeries in one patient had no efficacy assessment.
21. Safety outcomes	The safety of *Nuwiq* was assessed in 49 patients, who received a total of 20,518 infusions (prophylaxis, n=19,725; treatment of BEs, n=485; surgical prophylaxis, n=261; in vivo recovery, n=47), or more than 27.5 million IU. The median duration of participation in the study was 30.1 months (range, 9.6–53.2), the median number of exposure days (EDs) was 424 (range, 145–802), and the median number of infusions was 424 (range, 145–823). Overall, 45 the 49 patients experienced 317 AEs. Of these, 256 AEs (81%) were mild, 53 AEs (17%) were moderate, and 8 AEs (2%) were severe in intensity. The most common AEs were respiratory tract infections, followed by headache, pyrexia, and chills.* 21 patients experienced a total of 30 SAEs, one of which (multiorgan failure, not drug-related) was fatal, and another one was drug-related (mild case of pyrexia in a 5-year-old patient that required hospitalisation). Of the remaining 28 SAEs, 13 SAEs in 11 patients were related with the patients' underlying condition, i.e., device-related events (N=8),

	haematuria (N=2), haematoma (N=1), haemarthrosis (N=1), and synoviorthesis (N=1). In addition to the one drug-related case of mild pyrexia, one other AE was considered drug-related, i.e., a case of mild dyspnoea that lasted for about 3 minutes, resulting in 2 drug-related AEs throughout the study. Of the 317 AEs, 308 AEs had resolved by the end of the study. Apart from the fatal AE, 8 AEs had not resolved by study end (i.e., one instance of neurological decompensation, eczema, dental caries, house dust allergy, atopic dermatitis, visual impairment, nephrolithiasis, and nasopharyngitis each). No AE resulted in withdrawal of the patient from the study. No FVIII inhibitors were detected in any of the 49 patients, corresponding to an incidence of 0% (95% CI: 0–7.25). One patient had been negative for non-inhibitory anti-rhFVIII antibodies at baseline, but had 3 confirmed positive, low-titre follow-up results. Prophylactic efficacy in this patient was excellent, with no BEs throughout his study participation. There were no cases of thromboembolism and no hypersensitivity reactions. None of the vital signs or physical findings were indicative of any safety concerns related to treatment with *Nuwiq*.
22. Conclusion (findings)	In conclusion, study GENA-13 confirmed the favourable safety profile of *Nuwiq* seen in its predecessor study GENA-03 and in previous studies with the product. Over an overall mean observation period of 6.6 months in GENA-03 and 29.5 months in GENA-13, no FVIII inhibitors were detected. In GENA-13, only 2 mild AEs considered drug-related were reported. Also, the results of this study confirm the excellent long-term efficacy profile of *Nuwiq* when administered prophylactically, with further decreases in the spontaneous, traumatic, joint, and overall ABRs seen as prophylactic treatment with *Nuwiq* continued from GENA-03 into GENA-13. Finally, the study also demonstrates that *Nuwiq* is efficacious in the treatment of BEs and when administered for the purpose of surgical prophylaxis in previously treated children with severe haemophilia aged 3–13 years.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon Vice President, Clinical R&D Haematology

	Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по клінічному випробуванню
GENA-13

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік /Nuwiq/***
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник, відповідальний за виробництво перозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма АБ, Швеція**/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник, відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/** Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt 06847, Germany (м. Дессау-Росслау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

	Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника: **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10, 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)
4. Проведені дослідження:	x так □ ні якщо ні, надати обгрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Клінічне дослідження у дітей із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування, для дослідження довгострокової імуногенності, переносимості та ефективності рекомбінантного фактору коагуляції крові VIII, отриманого з клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII)**
6. Фаза клінічного випробування	**3b**
7. Період проведення клінічного випробування	з **25 жовтня 2011** року по **13 травня 2016** року
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка, Франція, Польща, Румунія, Росія, Великобританія
9. Кількість суб'єктів	Запланованих: **будь-які придатні для оцінки пацієнти, які завершили дослідження GENA-03 із періодом участі в дослідженні 6 місяців** Фактичних: **49**
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль:** ▪ Визначити довгострокову імуногенність і переносимість препарату *Нувік* у дітей із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування **Вторинні цілі:** ▪ Визначити довгострокову ефективність препарату *Нувік* у профілактиці та лікуванні епізодів кровотеч (BEs), а також у профілактиці хірургічних інфекцій у дітей із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування
11. План клінічного випробування	Проспективне, відкрите, неконтрольоване, міжнародне, багатоцентрове дослідження 3b фази
12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Завершення дослідження GENA-03 придатними для оцінки пацієнтами з участю в дослідженні протягом 6 місяців за умови, що профілактика препаратом *Нувік* продовжувалась без проміжної перерви

	▪ Добровільна інформована письмова та підписана згода, отримана від батьків (або законних опікунів) **Критерії виключення** ▪ Розвиток інгібіторів до FVIII (≥ 0,6 Бетезда одиниць [БО]) у ході дослідження GENA-03 ▪ Будь-яке тяжке захворювання печінки чи нирок (рівень аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в 5 разів перевищує верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л)
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові (r)FVIII із делецією B-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. **Дозування** ***Профілактичне лікування*** Для вибору була доступна схема дозування через день або 3 рази на тиждень. Незалежно від обраної схеми, профілактична доза становила 30-40 МО FVIII/кг маси тіла (BW). Було рекомендовано збільшення двох доз кожна приблизно на +5 МО FVIII/кг BW, якщо повідомлялося про дві або більше спонтанних BEs протягом одного місяця. ***Лікування епізодів кровотеч (BEs)*** Дозування та тривалість залежали від ділянки та ступеню (обсягу) кровотечі, а також від клінічної ситуації пацієнта. Рекомендації щодо дозування: ▪ *Незначна кровотеча*: 20-30 МО FVIII/кг BW кожні 12-24 годин до припинення BE ▪ *Помірна чи велика (обширна) кровотеча*: 30-40 МО FVIII/кг BW, повторювати одну дозу кожні 12-24 годин до припинення BE. ▪ *Велика чи загрозлива для життя кровотеча:* початкова доза 50-60 МО FVIII/кг BW, повторювати дозу 20-25 МО FVIII/кг BW кожні 8-12 годин до припинення BE. ***Профілактика хірургічних інфекцій*** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання та індивідуального поступового одужання пацієнта. Рекомендації щодо дозування: ▪ *Малі хірургічні втручання, включаючи видалення зубів*: 25-30 МО FVIII/кг BW протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 50-60%. Повторювати дозу кожні 12-24 годин до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 30% мінімальний рівень. ▪ *Обширні хірургічні втручання*: 50 МО FVIII/кг BW протягом 3 годин перед операцією, щоб досягти наміченого цільового максимального рівня приблизно 100%. При необхідності, повторювати дозу спочатку через 6-12 годин і протягом,

	принаймні, 6 днів до повного одужання. Потрібно підтримувати приблизно 50% мінімальний рівень.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	-
15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Вторинні кінцеві точки** ▪ **Довгострокову ефективність профілактичного лікування** оцінювали на основі місячних і річних показників спонтанних і загальних BEs. ▪ **Довгострокову ефективність лікування BEs** оцінювали пацієнт/батьки пацієнта (або законні опікуни) наприкінці BEs. ▪ **Ефективність профілактики хірургічних інфекцій** оцінював хірург наприкінці операції та пост-операційно як хірург, так і гематолог. Довгострокову ефективність профілактичного лікування препаратом *Нувік* визначали на основі місячної частоти спонтанних BEs у кожного окремого пацієнта та річної частоти кровотеч (ABR) усіх типів BEs. З точки зору індивідуальної профілактичної ефективності, використовували наступні критерії оцінки: ▪ *Відмінна*: менш ніж 0,75 спонтанних BEs на місяць ▪ *Гарна*: від 0,75 до 1 спонтанних BEs на місяць ▪ *Помірна*: від 1 до 1,5 спонтанних BEs на місяць ▪ *Низька*: більше 1,5 спонтанних BEs на місяць Довгострокову ефективність препарату *Нувік* у лікуванні BEs оцінювали пацієнт/батьки пацієнта (або законні опікуни) наприкінці BEs, використовуючи критерії у таблиці нижче. Всі BEs з оцінкою ефективності «відмінна» чи «гарна» вважалися «успішно пролікованими». ▪ *Відмінна*: раптове полегшення болю та/або беззаперечне покращення об'єктивних ознак кровотечі протягом приблизно 8 годин після однократної інфузії ▪ *Гарна*: певне полегшення болю та/або покращення ознак кровотечі протягом приблизно 8-12 годин після інфузії, що потребувало до 2 інфузій для повного одужання. ▪ *Помірна*: вірогідний або незначний сприятливий ефект протягом приблизно 12 годин після першої інфузії, що потребувало більше двох інфузій для повного одужання. ▪ *Відсутня*: відсутність покращення протягом 12 годин або погіршення симптомів, що потребувало більше 2 інфузій для повного одужання. Ефективність препарату *Нувік* у профілактиці хірургічних інфекцій оцінював хірург наприкінці операції та пост-операційно - як хірург, так і гематолог. Загальну оцінку ефективності з урахуванням як інтра-, так і пост-операційної оцінки проводили як хірург, так і гематолог. Всі хірургічні втручання з оцінкою ефективності «відмінно» чи «гарно» вважалися «успішно пролікованими».

	Оцінка інтраопераційної ефективності, проведена хірургом наприкінці хірургічного втручання, базувалася на наступних критеріях: ▪ *Відмінна*: інтраопераційна втрата крові була нижчою за чи дорівнювала середній очікуваній втраті крові для даного типу втручання, що проводилось у пацієнта з нормальним гемостазом і тієї самої статі, віку та статури. ▪ *Гарна*: інтраопераційна втрата крові була вищою за середню очікувану втрату крові, але нижчою за або дорівнювала максимальній очікуваній втраті крові для даного типу втручання у пацієнта з нормальним гемостазом. ▪ *Помірна*: інтраопераційна втрата крові була вищою, ніж максимальна очікувана втрата крові для даного типу втручання, що проводилось у пацієнта з нормальним гемостазом, але гемостаз був контрольованим. ▪ *Відсутня*: гемостаз був неконтрольованим, що потребувало зміни схеми заміни фактора коагуляції крові. Оцінка пост-операційної ефективності, що проводилась хірургом і гематологом наприкінці пост-операційного періоду, базувалась на наступних критеріях: ▪ *Відмінна*: відсутність пост-операційної кровотечі чи виділень, що не були викликані ускладненнями хірургічного втручання. Всі пост-операційні кровотечі (через ускладнення хірургічного втручання) контролювали препаратом *Нувік*, як передбачалося для даного типу втручання. ▪ *Гарна*: відсутність пост-операційної кровотечі чи виділень, що не були викликані ускладненнями хірургічного втручання. Контроль пост-операційної кровотечі через ускладнення хірургічного втручання вимагав збільшення дози препарату *Нувік* або додаткових інфузій, які спочатку не передбачалися для даного типу втручання. ▪ *Помірна*: деяка пост-операційна кровотеча та виділення, що не були викликані ускладненнями хірургічного втручання; контроль пост-операційної кровотечі вимагав збільшення дози препарату *Нувік* або додаткових інфузій, які спочатку не передбачалися для даного типу втручання. ▪ *Відсутня*: велика неконтрольована пост-операційна кровотеча та виділення. Контроль пост-операційної кровотечі потребував використання альтернативного концентрату FVIII.
17. Кінцеві точки безпеки	**Первинні кінцеві точки** ▪ **Довгострокову імуногенність** оцінювали на основі активності інгібіторів, визначених із використанням модифікованого Бетезда-аналізу (модифікація Неймеген), і вимірювання антитіл до rhFVIII. ▪ **Довгострокову переносимість** оцінювали шляхом моніторингу небажаних явищ (AEs) на протязі всього дослідження.
18. Статистичні методи	Оскільки це було неконтрольоване дослідження, ніякого інференційного аналізу з проведенням формального тестування і, відповідно, формальної оцінки об'єму вибірки не проводилось.

	Статистичний аналіз усіх кінцевих точок проводили описово. Додаткові описові та дослідницькі статистичні дані, такі як середнє геометричне чи довірчі інтервали (CIs), були включені при необхідності. Перевірка підтверджуючої гіпотези не проводилась.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Серединний вік усієї групи пацієнтів становив 6 (діапазон 3-13) років. Всі пацієнти мали тяжку гемофілію А, були європеоїдної раси та не були ні іспано-американського, ні латино-американського походження. Генетичні дефекти були документально підтверджені у 47 із 49 включених у дослідження пацієнтів, найбільш поширеними з яких були інверсія інтрона 22 (N=21, 429%) та міссенс-мутації (N=8, 16,3%). Трохи більше однієї третини пацієнтів мали гемофілію (N=19, 38,8%) і 3 пацієнтів (6,1%) мали інгібітори в сімейному анамнезі.
20. Показники ефективності	**Профілактичне лікування** 49 включених у дослідження пацієнтів отримали всього 19,725 профілактичних інфузій. Серединна тривалість профілактичного лікування становила 30 місяців (діапазон 9,5-52). Серединна доза на одну профілактичну інфузію становила 36,5 МО/кг (діапазон 28,5-61) і, отже, була подібна серединній профілактичній дозі 37,8 МО/кг (діапазон 26-56,7), що вводилась у GENA-03. Із 49 включених у дослідження пацієнтів, 27 пацієнтів зазнали 81 спонтанних BEs. Ефективність профілактичного лікування виявилась «відмінною» у всіх 49 пацієнтів (100%), які перенесли профілактичне лікування, тобто, місячна частота спонтанних BEs на одного пацієнта була менш ніж 0,75. Річна частота кровотеч (ABR) для спонтанних BEs у 49 пацієнтів значно знизилась з 1,36 у GENA-03 до 0,67 у GENA-13 (співвідношення GENA-13/GENA-03: 0,49; 95% CI 0,28-0,86). Аналіз за віком показав значне зниження ABR для спонтанних BEs між GENA-03 і GENA-13 у молодшій віковій групі (співвідношення GENA-13/GENA-03: 0,29; 95% CI 0,11-0,74) і незначне зниження в старшій віковій групі. Зниження річної частоти кровотеч (ABR) для травматичних і суглобових кровотеч також спостерігалось в обох вікових групах, але жодне з них не було значущим. ABR для всіх типів BEs несуттєво знизилась із 3,54 у GENA-03 до 2,88 у GENA-13 (співвідношення GENA-13/GENA-03: 0,81; 95% CI: 0,60-1,10), при цьому все ще спостерігалось значне зниження в молодшій віковій групі (співвідношення GENA-13/GENA-03: 0,57; 95% CI:0,37-0,90). В цілому, завдяки безперервному профілактичному лікуванню препаратом *Нувік* від GENA-03 до GENA-13, спостерігалися зниження спонтанних, травматичних, суглобових і загальних ABRs в обох вікових групах, причому найбільш суттєве зниження відбувалось для спонтанних BEs у пацієнтів віком 2-5 років на початку лікування. Із 49 пацієнтів, у 35 пацієнтів (71%) не було жодного

	аномального показника суглобів на протязі всього дослідження. Середня загальна оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії (HJHS) покращилась із 0,69 ± 2,99 (діапазон 0-20) у вихідних умовах до 0,23 ± 0,84 (діапазон 0-4) наприкінці дослідження, а середній загальний показник ходи покращився з 0,15 ± 0,65 (діапазон 0-4) до 0,06 ± 0,25 (діапазон 0-1). **Лікування епізодів кровотеч (BEs)** Із 49 включених у дослідження пацієнтів, у 41 пацієнта виникло 336 BEs. Із них, 81 BEs (24%) у 27 пацієнтів були спонтанними, 209 BEs (62%) були травматичними, і 46 BEs (14%) мали інші чи документально не підтверджені причини. З точки зору ступеню тяжкості, 182 BEs (54,2%) були легкими, 146 (43,4%) - помірними чи великими, 5 (1,5%) - великими чи загрозливими для життя та 3 (0,9%) - документально не підтвердженого ступеню тяжкості. Приблизно однією третиною BEs були кровотечі з суглоби. Із 311 BEs, що потребували лікування, 222 BEs (71,4%) лікували однією інфузією, 42 BEs (13,5%) потребували 2 інфузій, а 47 BEs (15,1%) потребували 3-8 інфузій. В цілому, для лікування BEs було введено 485 інфузій. Серединна доза на одну інфузію становила 39,8 МО/кг (діапазон 24,6-111,1), а серединна доза на один BE становила 47,4 МО/кг (діапазон 24,6-351,3). Ефективність лікування була оцінена як «відмінна» в 178 із 311 пролікованих BEs (57,2%), як «гарна» - в 75 BEs (24,1), як «помірна» - в 46 BEs (14,8%) і як «відсутня» - в 6 BEs (1,9%), і не була документально підтверджена в 6 BEs (1,9%). 6 BEs, ефективність лікування яких була класифікована як «відсутня», були помірними чи великими за ступенем тяжкості та лікували 4-8 інфузіями. В цілому, 253 BEs (81,4%) мали оцінку ефективності або «відмінна», або «гарна», і тому вважалися «успішно пролікованими». Для порівняння, частка «успішно пролікованих» BEs в GENA-03 становила 82,4% («відмінно», 71,3%; «гарно», 11,1%). **Профілактика хірургічних інфекцій** Із 49 включених у дослідження пацієнтів, 16 пацієнтів перенесли 27 хірургічних втручань, 24 з яких лікувалися IMP. Із них, 12 були малими та 12 були обширними хірургічними втручаннями. Всього для лікування оперативних втручань було введено 26 інфузій. Серединні дози на одну інфузію були лише трохи вищими для обширних, ніж для малих операцій (тобто, 49,6 і 41,5 МО/кг відповідно). Серединна кількість інфузій для малих і обширних хірургічних втручань становила 8 (діапазон 2-19) і 11 (діапазон 3-37), відповідно. Як під час малих, так і під час великих хірургічних втручань фактична серединна втрата крові була нижчою, ніж середня очікувана втрата крові. Повідомлень про пост-операційні гематоми не надходило. Всі наявні оцінки відзначали ефективність профілактики хірургічних інфекцій препаратом *Нувік* як «відмінну». Із 24 пролікованих операцій, для 16 хірургічних втручань була надана як інтраопераційна оцінка хірургом, так і загальна оцінка

	хірургом і гематологом. Ще 5 хірургічних втручань мали, принаймні, одну наявну оцінку ефективності. Три малі операції у одного пацієнта не мали оцінки ефективності.
21. Показники безпеки	Безпека препарату *Нувік* оцінювалась у 49 пацієнтів, які отримали всього 20,518 інфузій (профілактика, n=19,725; лікування BEs, n=485; профілактика хірургічних інфекцій, n=261; відновлення in vivo, n=47) або більш ніж 27,5 мільйонів МО. Серединна тривалість участі в дослідженні складала 30,1 місяців (діапазон 9,6-53,2), середнина кількість днів прийому препарату (EDs) становила 424 (діапазон 145-802) і середнина кількість інфузій становила 424 (діапазон 145-823). Всього, 45 із 49 пацієнтів зазнали 317 небажаних явищ (AEs). Із них 256 AEs (81%) були легкими, 53 AEs (17%) - помірними, і 8 AEs (2%) - тяжкими за інтенсивністю. Найбільш поширеними AEs були інфекції дихальних шляхів, після них - головний біль, гіпертермія та озноб.* 21 пацієнт зазнав в цілому 30 серйозних небажаних явищ (SAEs), одне з яких (поліорганна недостатність, не пов'язана з прийомом препарату) було летальним, а ще одне було пов'язане з прийомом препарату (легкий випадок гіпертермії у 5-річного пацієнта, який потребував госпіталізації). Із решти 28 SAEs, 13 SAEs у 11 пацієнтів були пов'язані з основним захворюванням пацієнтів, тобто, явища, пов'язані з пристроєм (N=8), гематурія (N=2), гематома (N=1), гемартроз (N=1) і синовіортез (N=1). Додатково до одного випадку легкої гіпертермії, пов'язаного з прийомом препарату, ще одне AE вважалось пов'язаним із препаратом, тобто, випадок легкої задишки, яка тривала близько 3 хвилин, що викликало в результаті 2 AEs, пов'язаних із прийомом препарату, на протязі всього дослідження. Із 317 AEs, 308 AEs зникли до кінця дослідження. Окрім летального AE, 8 AEs не зникли до кінця дослідження (тобто, один випадок неврологічної декомпенсації, екзема, карієс зубів, алергія на домашній пил, атопічний дерматит, погіршення зору, нефролітіаз і назофарингіт по одному). Жодне AE не призвело до виключення пацієнта з дослідження. Жодних інгібіторів до FVIII не було виявлено ні в одного з 49 пацієнтів, що відповідає частоті 0% (95% CI: 0-7,25). Один пацієнт мав негативний результат на не-інгібіторні антитіла до rhFVIII у вихідних умовах, але мав 3 підтверджених позитивних результата з низьким титром при подальшому спостереженні. Ефективність профілактики у цього пацієнта була відмінною, без BEs протягом усього періоду його участі в дослідженні. Випадків тромбоемболії та реакцій гіперчутливості не було. Жоден із основних показників життєдіяльності чи фізичних показників не вказував на будь-які проблеми безпеки (занепокоєння з приводу безпеки), пов'язані з лікуванням препаратом *Нувік*.
22. Висновок (отримані результати)	На завершення, дослідження GENA-13 підтвердило сприятливий профіль безпеки препарату *Нувік*, який спостерігався в попередньому дослідженні з ним GENA-03 і в попередніх

	дослідженнях із препаратом. Протягом загального середнього періоду спостереження 6,6 місяців у GENA-03 та 29,5 місяців у GENA-13 інгібіторів до FVIII виявлено не було. У GENA-13 повідомлялось лише про 2 легкі AEs, що вважалися пов'язаними з застосуванням препарату. Також, результати цього дослідження підтверджують відмінний довгостроковий профіль ефективності препарату *Нувік* при профілактичному введенні з подальшим зниженням спонтанних, травматичних, суглобових і загальних ABRs, що спостерігалися при продовженні профілактичного лікування препаратом *Нувік* від GENA-03 до GENA-13. І нарешті, дослідження також продемонструвало, що препарат *Нувік* є ефективним у лікуванні BEs та при введенні з метою профілактики хірургічних інфекцій у дітей віком 3-13 років із тяжкою гемофілією, які раніше отримували лікування.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) 18 липня 2023 року (П.І.Б) Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/* Віце-Президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології Октафарма АГ Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853, Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 18 (вісімнадцять) сторінок.

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____

Всього
прошито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою
18 (вісімнадцять)
аркушів

Clinical Trial Report

GENA-21

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored**

	prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A
6. Clinical trial phase	**3b**
7. Clinical trial time frame	from **29-Aug-2013** through **16-Jan-2015**
8. Countries where the clinical trial was conducted	Austria, Bulgaria, Germany, Hungary, Poland, Romania, Slovakia, United Kingdom
9. Number of subjects	planned: **65** actual: **66**
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To compare the annualised total bleeding rate (ABR) of individually tailored prophylaxis with the historical bleeding rate observed in patients having received on-demand treatment with *Nuwiq* from study GENA-01 **Secondary objectives** ▪ To compare the annualised spontaneous bleeding rate of individually tailored prophylaxis with the historical bleeding rate observed in patients having received on-demand treatment with *Nuwiq* ▪ To compare the annualised total bleeding rate in patients with 2x/week (or less) prophylaxis with the historical bleeding rate observed in patients having received on-demand treatment with *Nuwiq* ▪ To assess the median prophylactic dosing interval ▪ To assess *Nuwiq* consumption data ▪ To assess the pharmacokinetics (PK) of *Nuwiq* in terms of FVIII:C ▪ To assess the safety of *Nuwiq* **Additional objectives** ▪ To assess the thrombin generation assay (TGA) in terms of its usefulness in individualising therapy for patients on prophylaxis ▪ To assess the clinical efficacy of *Nuwiq* in the treatment of breakthrough bleeding episodes (BEs) ▪ To assess the clinical efficacy of *Nuwiq* in surgical prophylaxis ▪ To assess the correlation of von Willebrand factor (VWF) antigen concentration and half-life of *Nuwiq*
11. Clinical trial design	Prospective, multicentre, open-label phase 3b study The study consisted of three (3) phases: a PK Evaluation Phase, the Prophylactic Treatment–Phase I, and the Prophylactic Treatment–Phase II.
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Severe haemophilia A (FVIII:C <1%) according to medical history ▪ Male patients ≥18 years of age

	▪ Previous treatment with a FVIII concentrate (regular prophylaxis with good compliance or on-demand treatment) for at least 150 exposure days (EDs) ▪ Good documentation regarding dosing and bleeding frequency in the 6 months preceding study start ▪ Immunocompetence (CD4+ count >200/µL) ▪ HIV-negative according to medical history; if positive, viral load <200 particles/µL or <400,000 copies/mL ▪ Freely given written informed consent **Exclusion criteria** ▪ Any coagulation disorder other than haemophilia A ▪ Present or past FVIII inhibitor activity (≥0.6 BU) according to medical history ▪ Severe liver or kidney disease (ALT and AST levels >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L) ▪ Treatment with any investigational medicinal product (IMP) except FVIII IMP within 14 days prior to the screening visit (30 days in Germany)

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant (r)FVIII concentrate for intravenous use. It was to be administered as an intravenous bolus injection at a maximum speed of 4 mL/minute. Continuous infusion was prohibited. **Dosing** ***Initial PK evaluation (72 hours)*** 60 ± 5 IU FVIII/kg, according to labelled potency ***Prophylactic treatment—Phase I*** Patients were to be treated prophylactically every other day or 3x/week with a dose of 30–40 IU/kg body weight (BW) for about 1–3 months until PK data have been analysed and discussed with the investigator. Dose escalations were allowed in case of an inadequate frequency and severity of breakthrough bleeding episodes in accordance with the institution's standard clinical care. ***Prophylactic treatment—Phase II*** Patients were to be treated prophylactically for 6 months. The prophylactic dose and dosing interval were recommended for each patient based on the analysis of individual PK data obtained at the Initial PK Visit. Specifically, it was calculated for how long a certain dose will provide FVIII:C plasma concentrations (one-stage assay) of ≥0.01 IU/mL using calculated elimination half-lives. The goal was to determine the maximum regular prophylactic dosing interval that can be achieved with a dose of not more than 60–80 IU/kg and that is capable of maintaining a trough level of ≥0.01 IU/mL. ***Treatment of bleeding episodes*** The dosage and duration of treatment of spontaneous or traumatic breakthrough bleeding episodes (BEs) depended on the location and extent of bleeding and on the clinical situation of the patient. ***Surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery and the patient's individual incremental recovery.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	—
15. Concomitant therapy	—

16. Efficacy endpoints	**Primary endpoint** ▪ Reduction of the annualised total bleeding rate observed in the GENA-01 study (58.1 total bleeding episodes per patient per year) by 50% during individually tailored prophylaxis. **Secondary endpoints** ▪ Reduction of the annualised spontaneous bleeding rate observed in the GENA-01 study (38.5 spontaneous bleeding episodes per patient per year) by 50% during individually tailored prophylaxis ▪ Reduction of the annualised bleeding rate observed in GENA-01 by 50% in patients with 2x/week prophylaxis or less ▪ Prophylactic dosing interval ▪ *Nuwiq* consumption data **Additional endpoints** ▪ Assessment of the TGA in terms of its usefulness in individualised prophylaxis ▪ Efficacy of on-demand treatment of breakthrough bleeding episodes ▪ Surgical prophylaxis ▪ Assessment of the correlation of VWF antigen concentration and half-life
17. Safety endpoints	▪ Adverse events ▪ Immunogenicity (inhibitor formation) ▪ Vital signs ▪ Routine laboratory assessments (in case of surgery) ▪ Physical examination
18. Statistical methods	The primary endpoint of this clinical study was the efficacy of *Nuwiq* in individually tailored prophylaxis regarding the incidence of break-through bleedings as compared to the bleeding frequency in a previous on-demand study (GENA-01). A confirmative one-sided one-sample Poisson-test tested whether the annualised total bleeding rate in patients with individually tailored prophylaxis is at least 50% below the mean annualised total bleeding rate in the GENA-01 trial (i.e. if it is <29).
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	66 previously treated (>150 EDs) immunocompetent adult patients with severe haemophilia A, without past or present inhibitors, were enrolled and treated at 20 centres in 8 countries. The key demographics and disease characteristics within 6 months of starting the study for the patients treated in the present study were generally comparable to those of the patient population in the GENA-01 on-demand study: mean age: 34 vs 41 years (GENA-21 vs GENA-01), mean weight: 80.5 vs 72.4 kg and mean HJHS: 37.4 vs 38.4.

	In Prophylactic Treatment—Phase I, patients had a mean of 34.0±8.2 days of exposure to *Nuwiq* for prophylaxis, received a mean of 34.0±8.2 infusions and a mean total dose of 1,157.6±307.7 IU/kg over a mean duration of 2.7 months. In Prophylactic Treatment—Phase II, patients had a mean of 58.8±15.0 days of exposure to *Nuwiq* for prophylaxis, received a mean of 58.8±15.0 infusions and a mean total dose of 2,574.4±631.1 IU/kg over a mean duration of 6.2 months.
20. Efficacy outcomes	The primary endpoint in this study was reduction of the ABR in the GENA-01 study by 50% during individually tailored prophylaxis (Prophylactic Treatment—Phase II). Mean ABR per patient was 3.05 in the GENA-21 PROPH population and 58.08 in the GENA-01 ITT population. As the respective confirmative one-sided one-sample Poisson-test demonstrated that the mean ABR in patients with individually tailored prophylaxis (3.13) is at least 50% below the mean ABR rate in the GENA-01 trial (49.36), with the upper bound of the mean ABR 95% CI (3.80) and 97.5% CI (3.90) both lower than 50% of the mean ABR in GENA-01 (24.68), the primary endpoint of this study was clearly met. The robustness of these results is supported by the similar findings for the PP population (n=58) and results of the Poisson regression model and the Negative Binomial regression model (secondary analyses of the primary endpoint). A further sensitivity analysis, excluding only Patient 21-51-01 who had 79 BEs (55 BEs in Prophylactic Treatment—Phase II) (high bleeding frequency despite prophylaxis already known from before entering the study) and constituted a major outlier (he was also excluded from the PP population and had a mean ABR of 94 in the 6 months prior to the study, 90.37 in Prophylactic Treatment—Phase I, and 106.86 in Prophylactic Treatment— Phase II), gave a mean ABR of 1.50 during individually tailored prophylaxis in the GENA- 21 PROPH population compared to 3.13 in the primary analysis. Similar reductions in ABR were observed when only spontaneous bleeds were considered and for patients with 2x/week prophylaxis or less: mean spontaneous ABR per patient was 0.83 (±8.8) in the GENA-21 PROPH population and 32.23 in the GENA-01 ITT population and mean ABR in patients with 2x/week prophylaxis or less was 1.38 in the GENA-21 PROPH population and 49.36 in the GENA-01 ITT population (Poisson test, excluding outlier Patient 21-51-01. The median dosing interval on individually tailored prophylaxis was 3.5 days, with 58% of patients on 2x/week prophylaxis or less frequent dosing. Single doses ranged from 23.3 to 68.1 IU/kg. The median dose of *Nuwiq* per week for prophylaxis during Prophylactic Treatment—Phase II was lower than the median dose during Prophylactic Treatment—

Phase I (96.4 IU/kg vs. 100.1 IU/kg, respectively). During Prophylactic Treatment—Phase II, the median of *Nuwiq* dose per week decreased during the last 2 months compared to the first 4 months (92.9 IU/kg vs. 97.8 IU/kg). Overall, the data indicate an about 8% lower weekly consumption of *Nuwiq* during Prophylactic Treatment—Phase II compared to Prophylactic Treatment—Phase I.

The table below summarises the key findings for ABR and dose of *Nuwiq* in Prophylactic Treatment—Phase II of GENA-21. These data indicate that patients receiving less frequent dosing of *Nuwiq* not only had a lower consumption of *Nuwiq* than patients on standard dosing but also had comparable (or somewhat lower) ABRs.

Summary of ABR and *Nuwiq* Dose in Prophylactic Treatment— Phase II (excluding Patient 21-51-01)

Dosing scheme	ABR Mean ± SD	Dose per week for prophylaxis (IU/kg) Mean ± SD (median)
Entire period of Prophylactic Treatment—Phase II		
All dosing schemes (n=65)	1.45 ± 3.51	97.2 ± 23.0 (95.0)
>2x/week (n=28)	1.56 ± 4.00	101.7 ± 19.3 (101.5)
≤2x/week (n=37)	1.32 ± 3.16	93.8 ± 25.1 (90.2)
First 4 months of Prophylactic Treatment—Phase II		
All dosing schemes (n=64)	1.24 ± 3.49	99.1 ± 23.7 (97.8)
>2x/week (n=27)	1.63 ± 4.40	102.8 ± 21.2 (102.4)
≤2x/week (n=37)	0.95 ± 2.67	95.5 ± 25.0 (95.0)
Last 2 months of Prophylactic Treatment—Phase II		
All dosing schemes (n=64)	1.81 ± 4.68	94.7 ± 24.2 (92.8)
>2x/week (n=27)	1.80 ± 4.04	100.1 ± 20.5 (99.0)
≤2x/week (n=37)	1.82 ± 5.15	90.8 ± 26.2 (85.0)

ABR = annualised bleeding rate; SD = standard deviation

The majority of patients had no BEs during Prophylactic Treatment—Phase I (75.8%) and Phase II (72.7%). A total of 174 BEs occurred and were treated in both phases (79 [45.4%] of these BEs occurred in Patient 21-51-01); 97 (55.7) were spontaneous, another 74 (42.5%) were due to trauma, and the remaining 3 were classified as 'other'. The most frequent sites of bleeding were the ankle (34.5%) and the knee (29.3%), which together accounted for 64% of all BEs.

Other affected sites were the elbow (11.5%), the shoulder (8.0%), the leg (4.0%), the arm (4.0%), intestinal (0.6%) and other sites (including tooth, trauma, foot, dorsal muscles, and thigh). Across all sites, 22 BEs (12.6%) were rated as minor and 149 as moderate to major (85.6%). There were 3 major to life-threatening BEs treated with moderate, good and excellent efficacy. The majority of BEs (91.4%) were resolved with 1 (70.1%) or 2 (21.3%) infusions of *Nuwiq* and efficacy ratings were excellent or good for 92.5% of BEs.

During the study, 3 patients underwent 3 surgical procedures, all 3 of which were major. Overall efficacy was rated as

	excellent for 2 of the surgeries and good for the 1 other surgery. Statistics on the PK results communicated to the investigator indicated a mean $T_{1/2}$ of 15.1 hours. Analysis of the correlation of TGA and FVIII levels (one stage [OS] assay) revealed a correlation in Prophylactic Treatment—Phase II, with p-values <0.05. Although a statistically significant correlation was not observed during PK sampling, visual inspection of the respective concentration-time curves indicated that thrombin generation increased and decreased in-line with increases and decreases in the level of FVIII. Mean and median TGA values were lower at baseline for those patients with spontaneous BEs during Prophylactic Treatment—Phase II, with a significant correlation (p=0.0004) between baseline TGA and the annualised spontaneous bleeding rate in Prophylactic Treatment—Phase II. Analysis of the correlation of the VWF antigen and FVIII half-life in the PK population revealed a correlation with a Spearman rank correlation coefficient of 0.27 with a p-value of 0.0258 for the OS assay and 0.58580 with a p<0.0001 for the CHR (chromogenic) assay. During individually tailored prophylaxis, maintaining a trough level of ≥0.01 IU/mL was targeted. At scheduled time points during Prophylactic Treatment—Phase II, 25% quantiles were ≥0.01 IU/mL, indicating that at least 75% of trough values were ≥0.01 IU/mL.
21. Safety outcomes	*Nuwiq* was well tolerated during the study. There were no deaths in this study and no serious adverse events (SAEs) assessed as related to study product. 24 (36.4%) patients experienced treatment-emergent adverse events (AEs); they were observed after 52 out of 6612 infusions (0.8%) administered during the study. Of the 66 patients, 14 (21.2%) experienced mild AEs, 12 (18.2%) moderate AEs and 3 (4.5%) severe AEs. Most AEs were reported only once, except for headache and nasopharyngitis (each in 5 patients), arthralgia (4 patients), and back pain, malaise, pyrexia, tonsillitis and toothache (each in 2 patients). Many AEs observed in the study represent those that would be expected in any population observed over time (e.g. gastrointestinal disorders, infections, headache, and pyrexia). All except 6 AEs in 5 patients resolved without sequelae (joint dislocation and nasopharyngitis; benign renal neoplasm [verbatim: angiomyolipoma renis]; nephrolithiasis; back pain; arthropathy). 14 patients experienced AEs that were temporally associated with 17 infusions (i.e. AE occurred within 24 hours after end of infusion). Two AEs (dizziness, malaise) in a single patient were assessed as probably related to study treatment by the

	investigator. Malaise and dizziness were assessed as unexpected adverse drug reactions by the Sponsor. 6 SAEs were documented in 5 patients. Patient 21-21-02 experienced haematemesis for which he was hospitalised. Patient 21-21-05 had a lower limb fracture that required hospitalisation. Patient 21-21-17 underwent a tenotomy procedure, which required hospitalisation. Patient 21-42-03 experienced appendicitis for which he was hospitalised for an emergency appendectomy and subsequently experienced postoperative wound infection, which was also an SAE. Patient 21-54-01 experienced spinal pain for which he was hospitalised. All of the SAEs were deemed by the investigator to be not related to study product infusions and all resolved. 3 AEs that were judged to be severe were recorded in 3 patients, all 3 of which were also SAEs: haematemesis in Patient 21-21-02; lower limb fracture in Patient 21-21-05; spinal pain in Patient 21-54-01. No AEs led to the discontinuation of study product. There were no unexplained clinically significant abnormalities in laboratory parameters and no cases of hypersensitivity or thromboembolism. No FVIII inhibitors were detected in any patient at any time point during the study.
22. Conclusion (findings)	This study demonstrated that individually PK-tailored prophylaxis with *Nuwiq* significantly reduces the bleeding rate compared to on-demand treatment, with 73% of patients having no bleeds. Furthermore, almost 60% of the patients were treated twice/week or less frequently with lower FVIII consumption and a lower ABR compared to routine prophylaxis. There were no related SAEs and no inhibitors. PK- tailored prophylaxis with *Nuwiq* should improve convenience of treatment for the patient and may be considered as an option for managing patients with severe haemophilia A.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 7
8853 Lachen, Switzerland

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по клінічному випробуванню
GENA-21

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	***Нувік /Nuwiq/***
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник, відповідальний за виробництво нерозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма АБ, Швеція**/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник, відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/** Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3 Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt 06847, Germany (м. Дессау-Росслау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника:*

	Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)
4. Проведені дослідження:	x так □ ні якщо ні, надати обгрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Проспективне, відкрите, багатоцентрове дослідження 3b фази для оцінки ефективності та безпеки індивідуально підібраної профілактики з використанням рекомбінантного фактору коагуляції крові VIII, отриманого з клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII) у дорослих пацієнтів із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування**
6. Фаза клінічного випробування	3b
7. Період проведення клінічного випробування	з **29 серпня 2013** року по **16 січня 2015** року
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Австрія, Болгарія, Німеччина, Угорщина, Польща, Румунія, Словаччина, Великобританія
9. Кількість суб'єктів	Запланованих: **65** Фактичних: **66**
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль:** ▪ Порівняти середньорічну загальну частоту кровотеч (ABR) індивідуально підібраної профілактики з попередньою частотою кровотеч, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування по необхідності препаратом *Нувік* з дослідження GENA-01. **Вторинні цілі:** ▪ Порівняти середньорічну частоту спонтанних кровотеч індивідуально підібраної профілактики з попередньою частотою кровотеч, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування по необхідності препаратом *Нувік*. ▪ Порівняти середньорічну загальну частоту кровотеч у пацієнтів із профілактикою 2 рази на тиждень (або менше) з попередньою частотою кровотеч, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування по необхідності препаратом *Нувік*. ▪ Оцінити серединний інтервал між профілактичними введеннями препарату. ▪ Оцінити дані по споживанню препарату *Нувік*. ▪ Оцінити фармакокінетику (PK) препарату *Нувік* з точки зору FVIII:C

	▪ Оцінити безпеку препарату *Нувік*. **Додаткові цілі** ▪ Оцінити аналіз тромбіноутворення (TGA) з точки зору його користі в індивідуальній терапії пацієнтів, які перебувають на профілактиці. ▪ Оцінити клінічну ефективність препарату *Нувік* у лікуванні епізодів прориваних кровотеч (BEs) ▪ Оцінити клінічну ефективність препарату *Нувік* у профілактиці хірургічних інфекцій ▪ Оцінити кореляцію між концентрацією антигену фактора фон Віллебранда (VWF) і періодом напіввиведення препарату *Нувік*.
11. План клінічного випробування	Проспективне, багатоцентрове, відкрите дослідження 3b фази Дослідження складалося з трьох (3) фаз: Фази РК Оцінки, Фази I - Профілактичне Лікування та Фази II - Профілактичне Лікування.
12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Тяжка гемофілія А (FVIII:C <1%) відповідно до медичного анамнезу ▪ Пацієнти чоловічої статі віком ≥ 18 років ▪ Попереднє лікування концентратом FVIII (регулярна профілактика з гарним дотриманням режиму терапії чи лікування по необхідності) протягом, принаймні, 150 днів прийому препарата (EDs) ▪ Належне ведення документації щодо дозування та частоти кровотеч за 6 місяців до початку дослідження ▪ Зі здоровим імунітетом (кількість CD4+ > 200/мкл) ▪ Негативний результат аналізу на вірус імунодефіциту людини (HIV) відповідно до медичного анамнезу; якщо результат позитивний, вірусне навантаження < 200 частин/мкл або < 400,000 копій/мл ▪ Добровільно надана письмова інформована згода. **Критерії виключення** ▪ Будь-які порушення згортання крові, крім гемофілії А ▪ Активність інгібіторів до FVIII в даний час або в минулому (≥ 0,6 Бетезда одиниць) відповідно до медичного анамнезу ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотрансферази [ALT] чи аспартатамінотрансферази [AST] у 5 разів перевищують верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л) ▪ Лікування будь-яким досліджуваним лікарським препаратом (IMP), за винятком FVIII IMP протягом 14 днів до скринінгового візиту (30 днів у Німеччині)
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові (r)FVIII із делецією B-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину. Безперервна інфузія була заборонена.

	Дозування ***Початкова РК оцінка (72 години)*** 60 ± 5 МО FVIII/кг, відповідно до заявленої активності. ***Профілактичне Лікування – Фаза I*** Пацієнти отримували профілактичне лікування через день або 3 рази на тиждень у дозі 30-40 МО/кг маси тіла (BW) протягом приблизно 1-3 місяців, а РК дані були проаналізовані та обговорені з дослідником. Дозволялось збільшення дози у разі незадовільної частоти та тяжкості епізодів проривних кровотеч відповідно до стандартної клінічної допомоги установи. ***Профілактичне Лікування - Фаза II*** Пацієнти отримували профілактичне лікування протягом 6 місяців. Профілактичну дозу та інтервал між введеннями препарату рекомендували для кожного пацієнта на основі аналізу індивідуальних РК даних, отриманих під час початкового РК візиту. Зокрема, було підраховано, як довго певна доза забезпечуватиме концентрації FVIII:C у плазмі (одностадійний аналіз) ≥ 0,01 МО/мл із використанням підрахованих періодів напіввиведення. Мета полягала у визначенні максимального регулярного профілактичного інтервалу між введеннями препарату, якого можна досягти за допомогою дози не більше ніж 60-80 МО/кг і який здатний підтримувати мінімальний рівень ≥ 0,01 МО/мл. ***Лікування епізодів кровотеч*** Дозування та тривалість лікування епізодів спонтанних або травматичних проривних кровотеч (BEs) залежали від ділянки та ступеню (об'єму) кровотечі та від клінічної ситуації пацієнта. ***Профілактика хірургічних інфекцій*** Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання та індивідуального поступового одужання пацієнта.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	-
15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Первинна кінцева точка** ▪ Зменшення середньорічної загальної частоти кровотеч, що спостерігалось у дослідженні GENA-01 (58,1 загальних епізодів кровотеч на одного пацієнта на рік), на 50% під час індивідуально підібраної профілактики.

	Вторинні кінцеві точки ▪ Зменшення середньорічної частоти спонтанних кровотеч, що спостерігалось у дослідженні GENA-01 (38,5 епізодів спонтанних кровотеч на одного пацієнта на рік), на 50% під час індивідуально підібраної профілактики. ▪ Зменшення середньорічної частоти кровотеч, що спостерігалось у GENA-01, на 50% у пацієнтів з профілактикою 2 рази на тиждень або менше ▪ Інтервал між профілактичними введеннями препарату ▪ Дані по споживанню препарату *Нувік*. **Додаткові кінцеві точки** ▪ Оцінка аналізу тромбіноутворення (TGA) з точки зору його корисності в індивідуальній профілактиці ▪ Ефективність лікування по необхідності епізодів проривних кровотеч ▪ Профілактика хірургічних інфекцій ▪ Оцінка кореляції між концентрацією антигена VWF і періодом напіввиведення.
17. Кінцеві точки безпеки	▪ Небажані явища ▪ Імуногенність (утворення інгібіторів) ▪ Основні показники життєдіяльності ▪ Стандартні (загальноприйняті) лабораторні дослідження (у разі хірургічного втручання) ▪ Медичний огляд
18. Статистичні методи	Первинною кінцевою точкою цього клінічного дослідження була ефективність препарату *Нувік* в індивідуально підібраній профілактиці стосовно частоти проривних кровотеч порівняно з частотою кровотеч у попередньому дослідженні по необхідності (GENA-01). У підтверджуючому односторонньому тесті Пуассона для однієї вибірки перевіряли, чи середньорічна загальна частота кровотеч у пацієнтів із індивідуально підібраною профілактикою, принаймні, на 50% нижча за середньорічну загальну частоту кровотеч у дослідженні GENA-01 (тобто, чи вона < 29).
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	66 раніше лікованих (> 150 ІДs) дорослих пацієнтів із здоровим імунітетом і тяжкою гемофілією А без інгібіторів у минулому або в даний час були включені в дослідження та проходили лікування у 20 центрах у 8 країнах. Ключові демографічні характеристики та характеристики захворювання протягом 6 місяців від початку дослідження для пацієнтів, які отримували лікування в цьому дослідженні, загалом були порівняні з характеристиками групи пацієнтів у дослідженні по необхідності GENA-01: середній вік: 34 років порівняно з 41 років (GENA- 21 порівняно з GENA-01), середня вага: 80,5 кг порівняно з 72,4 кг і середня оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії (HJHS): 37,4 порівняно з 38,4. У Профілактичному Лікуванні – Фаза І, пацієнти мали в

	середньому 34,0 ± 8,2 днів прийому препарату *Нувік* для профілактики, отримували в середньому 34,0 ± 8,2 інфузій і середню загальну дозу 1,157.6 ± 307,7 МО/кг із середньою тривалістю 2,7 місяців. У Профілактичному Лікуванні - Фаза II, пацієнти мали в середньому 58,8 ± 15,0 днів прийому препарату *Нувік* для профілактики, отримували в середньому 58,8 ± 15,0 інфузій і середню загальну дозу 2,574.4 ± 631,1 МО/кг із середньою тривалістю 6,2 місяців.
20. Показники ефективності	Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні було зниження середньорічної частоти кровотеч (ABR) у дослідженні GENA-01 на 50% під час індивідуально підібраної профілактики (Профілактичне Лікування - Фаза II). Середня ABR на одного пацієнта становила 3,05 у вибірці PROPH дослідження GENA-21 і 58,08 у вибірці ITT дослідження GENA-01. Оскільки відповідний підтверджуючий односторонній тест Пуассона для однієї вибірки продемонстрував, що середня ABR у пацієнтів із індивідуально підібраною профілактикою (3,13), принаймні, на 50% нижча за середню частоту ABR у дослідженні GENA-01 (49,36), причому верхня межа середньої ABR 95% CI (3,80) і 97,5% CI (3,90) була нижчою за 50% середню ABR у GENA-01 (24,68), первинна кінцева точка цього дослідження була чітко дотримана. Надійність цих результатів підтверджується подібними результатами для вибірки PP (n=58), а також результатами моделі регресії Пуассона та моделі негативної біноміальної регресії (вторинні аналізи первинної кінцевої точки). Подальший аналіз чутливості, за винятком лише Пацієнта 21-51-01, який зазнав 79 BEs (55 BEs у Профілактичному Лікуванні - Фаза II) (висока частота кровотеч, незважаючи на те, що профілактика вже була відома до початку включення в дослідження) і становив основний вивід (він також був виключений із вибірки PP і мав середню ABR 94 протягом 6 місяців до дослідження, 90,37 у Профілактичному Лікуванні – Фаза I та 106,86 у Профілактичному Лікуванні - Фаза II), давши середню ABR 1,50 під час індивідуально підібраної профілактики у вибірці PROPH дослідження GENA-21 порівняно з 3,13 у первинному аналізі. Подібні зниження ABR спостерігалися, коли розглядалися лише спонтанні кровотечі та для пацієнтів із профілактикою 2 рази на тиждень або менше: середня спонтанна ABR на одного пацієнта становила 0,83 (± 18,8) у вибірці PROPH дослідження GENA-21 і 32,23 у вибірці ITT дослідження GENA-01, а середня ABR у пацієнтів із профілактикою 2 рази на тиждень або менше становила 1,38 у вибірці PROPH дослідження GENA-21 і 49,36 у вибірці ITT дослідження GENA-01 (тест Пуассона, за винятком виключеного з дослідження Пацієнта 21-51-01). Серединний інтервал між введеннями препарату при індивідуально підібраній профілактиці становив 3,5 днів, при цьому 58% пацієнтів отримували профілактику 2 рази на тиждень або рідшу дозу. Однократні дози коливались в діапазоні від 23,3 до 68,1 МО/кг. Середина доза препарату *Нувік* на тиждень для

профілактики під час Профілактичного Лікування - Фаза II була нижчою, ніж середнина доза під час Профілактичного Лікування - Фаза I (96,4 МО/кг порівняно з 100,1 МО/кг, відповідно). Під час Профілактичного Лікування - Фаза II, середнине значення дози препарату *Нувік* на тиждень знизилось протягом останніх 2 місяців порівняно з першими 4 місяцями (92,9 МО/кг порівняно з 97,8 МО/кг). Загалом, дані вказують на близько 8% нижче щотижневе споживання препарату *Нувік* під час Профілактичного Лікування - Фаза II порівняно з Профілактичним Лікуванням - Фаза I.

У таблиці нижче наведено основні дані/результати по ABR і дозі препарату *Нувік* у Профілактичному Лікуванні – Фаза II дослідження GENA-21. Ці дані вказують на те, що пацієнти, які отримували рідші дози препарату *Нувік*, не лише менше споживали препарат *Нувік*, ніж пацієнти, які отримували стандартну дозу, але також мали порівняні (або дещо нижчі) ABRs.

Короткий опис ABR та дози препарату *Нувік* у Профілактичному Лікуванні – Фаза II (за винятком Пацієнта 21-51-01)

Схема дозування	ABR Середнє±SD	Доза на тиждень для профілактики (МО/кг) Середнє±SD (медіанне)
Весь період Профілактичного Лікування – Фаза II		
Всі схеми дозування (n=65)	1.45 ± 3.51	97,2 ± 23,0 (95,0)
> 2 разів на тиждень (n=28)	1,56 ± 4,00	101,7 ± 19,3 (101,5)
≤ 2 разів на тиждень (n=37)	1,32 ± 3,16	93,8 ± 25,1 (90,2)
Перші 4 місяці Профілактичного Лікування – Фаза II		
Всі схеми дозування (n=64)	1.24 ± 3,49	99,1 ± 23,7 (97,8)
> 2 разів на тиждень (n=27)	1,63 ± 4,40	102,8 ± 21,2 (102,4)
≤ 2 разів на тиждень (n=37)	0.95 ± 2.67	95,5 ± 25,0 (95,0)
Останні 2 місяці Профілактичного Лікування – Фаза II		
Всі схеми дозування (n=64)	1,81 ± 4,68	94,7 ± 24,2 (92,8)
> 2 разів на тиждень (n=27)	1,80 ± 4,04	100,1 ± 20,5 (99,0)
≤ 2 разів на тиждень (n=37)	1,82 ± 5.15	90,8 ± 26,2 (85,0)

ABR = середньорічна частота кровотеч; SD = стандартне відхилення

Більшість пацієнтів не мали BEs під час Профілактичного Лікування - Фаза I (75,8%) та Фаза II (72,7%). Всього 174 BEs виникли та були проліковані в обох фазах (79 [45,4%] із цих BEs виникли у Пацієнта 21-51-01); 97 (55,7) були спонтанними, ще 74 (42,5%) були спричинені травмою, а решта 3 були класифіковані як «інші». Найбільш частими ділянками кровотечі були щиколотка (34,5%) та коліно (29,3%), що разом склало 64% усіх BEs.

Іншими ураженими ділянками були: лікоть (11,5%), плече (8,0%), нога (4,0%), рука (4,0%), кишківник (0,6%) та інші місця (включаючи зуб, травму, стопу, тильні м'язи та стегно). У всіх ділянках, 22 BEs (12,6%) оцінювались як дрібні/незначні та 149 - як помірні або великі/обширні (85,6%). Було 3 обширних або загрозливих для життя BEs, які лікували з помірною, гарною та відмінною ефективністю. Більшість BEs (91,4%) припинились

	після застосування 1 (70,1%) або 2 (21,3%) інфузій препарату *Нувік*, при цьому показники ефективності були відмінними або гарними для 92,5% BEs. Під час дослідження 3 пацієнта перенесли 3 хірургічних втручання, всі 3 з яких були обширними. Загальна ефективність була оцінена як відмінна для 2 хірургічних втручань і гарна для 1 іншого хірургічного втручання. Статистика РК результатів, передана досліднику, показала середнє значення $T_{1/2}$, що дорівнювало 15,1 годин. Аналіз кореляції рівнів TGA і FVIII (одностадійний [OS] аналіз) виявив кореляцію у Профілактичному Лікуванні – Фаза II з p-значеннями < 0,05. Хоча статистично значуща кореляція не спостерігалась під час відбору РК проб, візуальний огляд відповідних кривих концентрація-час показав, що утворення тромбіну збільшувалось і зменшувалось відповідно до збільшення та зменшення рівня FVIII. Середні та серединні значення TGA були нижчими у вихідних умовах для пацієнтів зі спонтанними BEs під час Профілактичного Лікування - Фаза II, зі значущою кореляцією (p=0,0004) між вихідною TGA та середньорічною частотою спонтанних кровотеч у Профілактичному Лікуванні - Фаза II. Аналіз кореляції між антигеном VWF і періодом напіввиведення FVIII у РК вибірці виявив кореляцію з коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена 0,27 зі значенням p=0,0258 для OS аналізу та 0,58580 з p<0,0001 для CHR (хромогенного) аналізу. Під час індивідуально підібраної профілактики планувалося підтримувати мінімальний рівень ≥ 0,01 МО/мл. У заплановані моменти часу під час Профілактичного Лікування - Фаза II, 25% квантилів були ≥ 0,01 МО/мл, вказуючи на те, що, принаймні, 75% мінімальних значень були ≥ 0,01 МО/мл.
21. Показники безпеки	Препарат *Нувік* добре переносився під час дослідження. У цьому дослідженні не було смертей і не було серйозних небажаних явищ (SAEs), що оцінювались як такі, що пов'язані з досліджуваним препаратом. 24 (36,4%) пацієнта зазнали небажані явища (AEs), що виникли в ході лікування; вони спостерігалися після 52 із 6612 інфузій (0,8%), що вводилися під час дослідження. Із 66 пацієнтів, 14 (21,2%) зазнали легкі AEs, 12 (18,2%) – помірні AEs і 3 (4,5%) – тяжкі AEs. Про більшість AEs повідомлялось лише один раз, за винятком головного болю та назофарингіту (по кожному у 5 пацієнтів), артралгії (4 пацієнта), болю в спині, відчуття нездужання, гіпертермії, тонзиліту та зубного болю (по кожному у 2 пацієнтів). Багато AEs, що спостерігалися в дослідженні, представляють ті, що очікувались би в будь-якій вибірці, за якою ведеться спостереження у часі (наприклад, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, інфекції, головний біль і гіпертермія). Всі AEs, окрім 6, у 5 пацієнтів зникли (минули) без наслідків (вивих суглоба та назофарингіт; доброякісне новоутворення нирки [дослівно: ангіоміоліпома нирки]; нефролітіаз, біль у спині, артропатія).

	14 пацієнтів зазнали AEs, які були тимчасово пов'язані з 17 інфузіями (тобто, AE виникало протягом 24 годин після закінчення інфузії). Два AEs (запаморочення, загальне нездужання) у одного пацієнта оцінювались дослідником як такі, що вірогідно були пов'язані з лікуванням у рамках дослідження. Загальне нездужання та запаморочення були оцінені Спонсором як неочікувані небажані реакції на препарат. 6 SAEs були документально підтверджені у 5 пацієнтів. Пацієнт 21-21-02 переніс блювоту кров'ю (гематемезис), через що він був госпіталізований. Пацієнт 21-21-05 мав перелом нижньої кінцівки, що потребувало госпіталізації. Пацієнт 21-21-17 переніс тенотомію, що потребувала госпіталізації. Пацієнт 21-42-03 переніс апендицит, через що він був госпіталізований для проведення термінової апендектомії та в подальшому зазнав пост-операційну інфекцію рани, що також вважалася SAE. Пацієнт 21-54-01 переніс біль у хребті, через що він був госпіталізований. Всі SAEs розглядалися дослідником як такі, що не пов'язані з інфузіями лікарського препарату та всі вони зникли (минули). Всі 3 AEs, що вважалися тяжкими, були зареєстровані у 3 пацієнтів, всі 3 з яких також були SAEs: блювота кров'ю (гематемезис) у Пацієнта 21-21-02; перелом нижньої кінцівки у Пацієнта 21-21-05; біль у хребті у Пацієнта 21-54-01. Жодні AEs не призвели до припинення лікування досліджуваним препаратом. Не було невстановлених клінічно значущих відхилень лабораторних показників і не було випадків гіперчутливості чи тромбоемболії. Ніяких інгібіторів до FVIII не було виявлено у жодного пацієнта в будь-який момент часу протягом дослідження.
22. Висновок (отримані результати)	Це дослідження продемонструвало, що індивідуально PK-підібрана профілактика препаратом *Нувік* значно знижує частоту кровотеч порівняно з лікуванням по необхідності, при цьому у 73% пацієнтів не було кровотеч. Крім того, майже 60% пацієнтів отримували лікування двічі на тиждень або рідше з меншим споживанням FVIII і нижчою ABR порівняно зі звичайною профілактикою. Не було пов'язаних із лікуванням SAEs і не було інгібіторів. PK-підібрана профілактика препаратом *Нувік* повинна покращити зручність лікування як опція для ведення пацієнтів із тяжкою гемофілією А.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) 18 липня 2023 року (П.І.Б) Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/* Віце-Президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології Октафарма АГ Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853, Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною.

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 19 (дев'ятнадцять) сторінок .

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____

Clinical Trial Report

GENA-21b

(including Sub-Study Extension Phase in Japan)

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	***Nuwiq***
2. Applicant	**Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.** Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	*Manufacturer responsible for bulk production, primary packaging, visual inspection, integrity testing, quality testing, batch release of final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm Sweden *Manufacturer responsible for visual inspection and integrity testing for powder for solution for injection, labeling and secondary packaging of the final product (powder for solution for injection and solvent):* Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany *Quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany *Production, quality testing, visual inspection of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany *Visual inspection, quality testing, labelling and secondary packaging of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany *Visual inspection, stability testing of solvent:* Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10 88213 Ravensburg, Germany
4. Conducted studies:	☒yes ☐ no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Coagulation factor VIII

5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	**Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of personalized prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A**
6. Clinical trial phase	**3b**
7. Clinical trial time frame	from **13-May-2015** through **05-Sep-2018** (sub-study in Japan: **23-Dec-2020**)
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada, Croatia, Finland, France, Japan, Netherlands, North Macedonia, Slovenia, USA
9. Number of subjects	planned: **55** (approximately **10** in Japan) actual: **58** (**11** in Japan)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	**Primary objective** ▪ To compare the annualised total bleeding rate (ABR) of individually tailored prophylaxis with the historical bleeding rate observed in patients having received on-demand treatment with *Nuwiq* from study GENA-01 **Secondary objectives** ▪ To compare the annualised spontaneous bleeding rate of individually tailored prophylaxis with the historical bleeding rate observed in patients having received on-demand treatment with *Nuwiq* ▪ To compare the annualised total bleeding rate in patients with 2x/week (or less) prophylaxis with the historical bleeding rate observed in patients having received on-demand treatment with *Nuwiq* ▪ To assess the median prophylactic dosing interval ▪ To assess the pharmacokinetics (PK) of *Nuwiq* in terms of FVIII:C ▪ To assess the safety of *Nuwiq* **Additional objectives** ▪ To assess the clinical efficacy of *Nuwiq* in the treatment of breakthrough bleeding episodes (BEs) ▪ To assess the clinical efficacy of *Nuwiq* in surgical prophylaxis ▪ To assess the correlation of von Willebrand factor (VWF) antigen concentration and half-life of *Nuwiq* ▪ To assess the association between ABO blood type and half-life of *Nuwiq* ▪ To assess *Nuwiq* consumption data (exploratory) ▪ Objectives of the "Sub-Study Extension Phase" to GENA-21b (Japan) ▪ To investigate the long-term safety of *Nuwiq* in patients with severe haemophilia A who participated in the GENA-21b study ▪ To assess the long-term efficacy of *Nuwiq* during prophylactic treatment (based on the frequency of total and spontaneous break-through bleeds) ▪ To assess the efficacy of *Nuwiq* during treatment of bleeding episodes (BEs)

	▪ To assess the efficacy of *Nuwiq* in surgical prophylaxis
11. Clinical trial design	Prospective, multicentre, open-label phase 3b study The study consisted of three (3) phases: a PK Evaluation Phase, the Prophylactic Treatment–Phase I, and the Prophylactic Treatment–Phase II. After Prophylactic Treatment-Phase II a "Sub-Study Extension Phase" to continue the treatment with Human- cl-rhFVIII and to investigate long-term safety and efficacy was offered to patients from study centres in Japan.
12. Key inclusion criteria	**Inclusion criteria** ▪ Severe haemophilia A (FVIII:C <1%) according to medical history ▪ Male patients ≥18 years of age ▪ Previous treatment with any FVIII product(s) (regular prophylaxis with good compliance or on-demand treatment) for at least 150 exposure days (EDs) ▪ Good documentation regarding dosing and bleeding frequency in the 6 months preceding study start ▪ Immunocompetence (CD4+ count >200/µL) ▪ Freely given written informed consent **Exclusion criteria** ▪ Any coagulation disorder other than haemophilia A ▪ Present or past FVIII inhibitor activity (≥0.6 BU) according to medical history ▪ Severe liver or kidney disease (ALT and AST levels >5 times of upper limit of normal, creatinine >120 µmol/L) ▪ Treatment with any investigational medicinal product (IMP) except FVIII IMP within 14 days prior to the screening visit **Patient Selection Criteria for "Sub-Study Extension Phase" (Japan)** **Inclusion criteria** ▪ Patients who completed the GENA-21b study with 6 months of prophylactic treatment in Treatment Phase II ▪ Voluntarily given, fully informed written and signed consent obtained before any "Sub-Study Extension Phase"-related procedures are conducted **Exclusion criteria** ▪ Other FVIII product than *Nuwiq* was received between completion visit of GENA-21b study and start of "Sub-Study Extension Phase" (except emergency cases)
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	*Nuwiq* is a B-domain deleted, human cell line-derived recombinant (r)FVIII concentrate for intravenous use. It was to be administered as an intravenous bolus injection at a maximum speed of 4 mL/minute. Continuous infusion was prohibited. **Dosing**

	Initial PK evaluation (72 hours) 60 ± 5 IU FVIII/kg, according to labelled potency ***Prophylactic treatment—Phase I*** Patients were to be treated prophylactically every other day or 3x/week with a dose of 30–40 IU/kg body weight (BW) for about 1–3 months until PK data had been analysed and discussed with the investigator. Dose escalations were allowed in case of an inadequate frequency and severity of breakthrough bleeding episodes in accordance with the institution's standard clinical care. The maximum dose for a single infusion was 45 IU/kg BW. ***Prophylactic treatment—Phase II*** Patients were to be treated prophylactically for 6 months. Prophylactic doses and dosing intervals were recommended by the Sponsor for each patient based on the analysis of individual PK data obtained at the Initial PK Visit with the one-stage assay. The final decision on the prophylactic scheme was taken by the investigator after consultation with the patient and Sponsor. Based on an appropriate PK model, various dosing intervals (usually 12-hour intervals) and corresponding doses (in IU/kg) were calculated, which hypothetically lead to FVIII:C plasma concentrations of at least 0.01 IU/mL at the end of the respective injection interval. The goal was to use the maximum regular prophylactic dosing interval that could be achieved with a maximum dose of not more than 65 IU/kg and that maintained a trough level of ≥0.01 IU/mL. This recommendation could have changed in certain situations. For example, ▪ If the maximum calculated dosing interval was ≤2.5 days, the recommendation could have been to continue with the dose and dosing interval as used in Prophylactic Treatment—Phase I, provided that this treatment scheme was considered effective by both the treating physician and the patient. ▪ If the maximum calculated dosing interval was >3.5 days and the dose >65 IU/kg, the recommendation could have been to reduce the dosing interval by 0.5 days and use the corresponding lower dose. ▪ If the maximum calculated dosing interval was ≥4.5 days, the recommendation could have been to reduce the dosing interval by 0.5 days and use the corresponding dose. In general, the recommendation had to take into account both the interpretation of the PK data as well as practical and economic aspects (i.e. consumption of FVIII). The final decision on the prophylactic scheme was taken by the investigator after consultation with the patient and Sponsor. At the 4-Month Visit in Prophylactic Treatment—Phase II, the dose per injection for the remainder of the study could have been reduced provided that FVIII:C trough levels (one- stage assay) obtained at the 2-Month Visit were ≥0.01 IU/mL and that

	the patient had not experienced any spontaneous bleed up to the 4-Month Visit. In case of unacceptable frequent and/or severe spontaneous breakthrough bleedings, the dose was to be increased by approximately 5 IU/kg (depending on the entire content of vial(s) that needed to be reconstituted additionally). However, the maximum dose was preferably not to exceed 65 IU/kg. If, after a dose increase, patients still experienced unacceptable bleeding episodes, the dosing interval was to be shortened. ***Treatment of bleeding episodes*** The dosage and duration of treatment of spontaneous or traumatic breakthrough bleeding episodes (BEs) depended on the location and extent of bleeding and on the clinical situation of the patient. ***Dose for surgical prophylaxis*** The dosage and duration of treatment with *Nuwiq* depended on the type of surgery and the patient's individual incremental recovery. **<u>"Sub-Study Extension Phase" to GENA-21b (Japan)</u>** Patients were given the option to continue to be treated prophylactically after the completion of 6 months in Treatment-Phase II in GENA-21b. Prophylactic doses and dosing intervals were to remain the same in the "Sub-Study Extension Phase" as in the last 2 months of Prophylactic Treatment-Phase II. In case of unacceptable frequent and/or severe spontaneous breakthrough bleedings, the dose was to be increased by approximately 5 IU/kg (depending on the entire content of vial(s) that needs to be reconstituted additionally). However, the maximum dose was not to exceed 65 IU/kg. If, after a dose increase, patients still experienced unacceptable bleeding episodes, the dosing interval was to be shortened. In addition, if the body weight of the patient during follow up visits fluctuated +/- 10% compared to the screening visit of the "Sub-Study Extension Phase", the investigator was to verify if the dosing was still within the prescribed range and adapt accordingly, if necessary.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	—
15. Concomitant therapy	—
16. Efficacy endpoints	**Primary endpoint** ▪ Reduction of the annualised total bleeding rate observed in the GENA-01 study (58.1 total bleeding episodes per patient per year) by 50% during individually tailored prophylaxis.

	Secondary endpoints ▪ Reduction of the annualised spontaneous bleeding rate observed in the GENA-01 study (38.5 spontaneous bleeding episodes per patient per year) by 50% during individually tailored prophylaxis ▪ Reduction of the annualised bleeding rate observed in GENA-01 by 50% in patients with 2x/week prophylaxis or less ▪ Prophylactic dosing interval ▪ PK of *Nuwiq* in terms of the FVIII coagulant activity (FVIII:C) **Additional endpoints** ▪ Efficacy of on-demand treatment of breakthrough bleeding episodes ▪ Surgical prophylaxis ▪ Assessment of the correlation of VWF antigen concentration and half-life ▪ Assessment of the association between ABO type and half-life ▪ Assessment of *Nuwiq* consumption data (exploratory)

17. Safety endpoints	▪ Adverse events ▪ Immunogenicity (inhibitor formation) ▪ Vital signs ▪ Routine laboratory assessments (in case of surgery) ▪ Physical examination
18. Statistical methods	The primary endpoint of this clinical study was the efficacy of *Nuwiq* in individually tailored prophylaxis regarding the incidence of break-through bleeds as compared to the bleeding frequency in a previous on-demand study (GENA-01). A confirmative one-sided one-sample Poisson-test tested whether the annualised total bleeding rate in patients with individually tailored prophylaxis is at least 50% below the mean annualised total bleeding rate in the GENA-01 trial (i.e. if it is <29). A confirmative one-sided one-sample Poisson-test tested whether the annualised total bleeding rate in patients with individually tailored prophylaxis is at least 50% below the mean annualised total bleeding rate in the GENA-01 trial (i.e. if it is <29).
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	58 previously treated (>150 EDs) immunocompetent adult patients with severe haemophilia A, without past or present inhibitors, were enrolled and treated in the main study at 30 centres in 9 countries. 11 patients were enrolled and treated at 8 centres in Japan; 9 of these patients continued into the extension phase. The key demographics and disease characteristics within 6 months of starting the study for the patients treated in the present study were generally comparable to those of the patient population in the GENA-01 on-demand study: mean age: 40 vs 41 years (GENA-21b vs GENA-01), mean weight: 77 vs 72.4 kg; mean Hemophilia Joint Health Score (HJHS): 32.3 vs 38.4. In Prophylactic Treatment—Phase I, for prophylaxis, patients had a mean of 28.3±14.2 days of exposure to *Nuwiq*, and a mean total dose of 962.1±430.5 IU/kg over a mean duration of 2.2 months. In Prophylactic Treatment—Phase II, for prophylaxis, patients had a mean of 52.6±20.1 days of exposure to *Nuwiq*, and a mean total dose of 2075.1±806.8 IU/kg over a mean duration of 5.8 months (median was 6.1 months). The 9 patients in the extension phase had a mean of 199.0±91.4 days of exposure to *Nuwiq* for prophylaxis and a mean total dose of 10105.9±5808.4 IU/kg over a mean duration of 26.1 months (median was 28.3 months).
20. Efficacy outcomes	The primary endpoint in this study was reduction of the ABR in the GENA-01 study by 50% during individually tailored prophylaxis (Prophylactic Treatment—Phase II). Mean ABR per patient was 4.67 in the GENA-21b PROPH population (N=56) and 58.08 in the GENA-01 ITT population. As the respective confirmative one-sided one-sample Poisson-test demonstrated that the mean ABR in

patients with individually tailored prophylaxis (4.87) is at least 50% below the mean ABR rate in the GENA-01 trial (49.36), with the upper bound of the mean ABR 95% confidence interval (CI) (5.79) and 97.5% CI (5.93) both lower than 50% of the mean ABR in GENA-01 (24.68), the primary endpoint of this study was clearly met.

The robustness of these results is supported by the similar findings for the PP population (N=49) and results of the Poisson regression model and the Negative Binomial regression model (secondary analyses of the primary endpoint).

Similar reductions in ABR were observed when only spontaneous bleeds were considered and for patients with 2x/week prophylaxis or less: mean spontaneous ABR per patient was 2.98 (95% CI 1.43, 4.52) in the GENA-21b PROPH population and 32.23 in the GENA-01 ITT population and mean ABR in patients with 2x/week prophylaxis or less was 4.82 (95% CI 2.16, 7.47) in the GENA-21b PROPH population and 49.36 in the GENA-01 ITT population (Poisson test).

The table below summarises the key findings for ABR and consumption of *Nuwiq*. These data indicate that patients receiving less frequent dosing of *Nuwiq* had a lower consumption of *Nuwiq* than patients on standard dosing while maintaining comparable ABRs.

Summary of ABR and *Nuwiq* Dose in Prophylactic Treatment—Phases I and II PROPH population

Phase/Dosing scheme	ABR Mean (95% CI)	Dose per week for prophylaxis (IU/kg) Mean ± SD (median)
Prophylactic Treatment—Phase I		
(n=56)	3.85 (1.98, 5.72)	100.4 ± 13.8 (101.1)
Entire period of Prophylactic Treatment—Phase II		
All dosing schemes (n=56)	4.67 (2.94, 6.40)	83.7 ± 25.7 (83.9)
>2x/week (n=27)	4.52 (2.16, 6.88)	90.3 ± 25.4 (89.1)
≤2x/week (n=29)	4.82 (2.16, 7.47)	77.8 ± 24.8 (77.1)

ABR = annualised bleeding rate; CI = confidence interval

The median dosing interval on individually tailored prophylaxis was 3.5 days, with 51.8% of patients on 2x/week prophylaxis or less frequent dosing. Single doses ranged from 18.1 to 71.8 IU/kg. The median dose of *Nuwiq* per week during Prophylactic Treatment—Phase II was lower than the median dose during Prophylactic Treatment—Phase I (83.9 IU/kg vs. 101.1 IU/kg, respectively). Overall, the data indicate an about 17% lower weekly consumption of *Nuwiq* during Prophylactic Treatment—Phase II compared to Prophylactic Treatment—Phase I.

A total of 22/56 (39.3%) patients had no BEs during personalised prophylaxis. 143 BEs occurred between the start of Prophylactic Treatment—Phase I and the Study Completion Visit (or withdrawal), and were treated with *Nuwiq*, constituting the BLEED

	population; 90 were spontaneous, another 40 were due to trauma, 4 were post-operative, 1 was classified as 'unknown', and the remaining 8 were classified as 'other'. The most frequent sites of bleeding were the ankle (23.8%) and the knee (23.1%), which together accounted for 46.9% of all BEs. Other affected sites were the elbow (18.9%), the leg (4.9%), and other sites (including arm, hip, nose, oral cavity, and shoulder). Across all sites, 66 BEs (46.2%) were rated as minor and 76 as moderate to major (53.1%). There were 22 major to life- threatening BEs in the BLEED population, of which 1 was life-threatening. The majority of BEs (79.7%) were resolved with 1 (64.3%) or 2 (15.4%) infusions of *Nuwiq* and efficacy rating was excellent or good for 74.9% of BEs. During the study, 8 patients underwent 16 surgical procedures. Four surgeries were not performed under *Nuwiq* treatment. Of the 12 surgical procedures in the SURG population, eight of the surgeries were major in severity and 4 were minor. Overall efficacy was rated as excellent for all but two of the surgeries; good for 1 surgery, and not documented for the other surgery. There was full agreement between the surgeon and haematologist for all efficacy assessments. The mean (95% CI) T1/2 was shorter in patients with blood type O (14.55 [12.90, 16.21], n=19), as compared to patients with blood type A (17.32 [15.19, 19.46], n=18) or blood type B (16.70 [14.25, 19.16], n=5) (one stage [OS] assay). Analysis of the correlation of the VWF antigen and FVIII half-life (in the full PK population revealed a strong correlation, with a p-value of <0.0001. Statistics on the PK results communicated to the investigator after the PK evaluation (provided to the investigator together with the Sponsor's recommended Phase II dose and dosing interval) indicated a mean T1/2 of 15.2 hours for the OS assay. During individually tailored prophylaxis, maintaining a trough level of ≥0.01 IU/mL was targeted. At scheduled time points during Prophylactic Treatment—Phase II, 25% quantiles were ≥0.01 IU/mL indicating that at least 75% of trough values were ≥0.01 IU/mL. Efficacy results in Japanese patients were consistent with those of the overall study population and non-Japanese patients. In Prophylactic Treatment—Phase II, mean ABR per patient was 5.67 in the GENA-21b Japanese patients' PROPH population and 58.08 in the GENA-01 ITT population. As the respective confirmative one-sided one-sample Poisson- test demonstrated that the mean ABR in patients with individually tailored prophylaxis (5.69) is at least 50% below the mean ABR rate in the GENA-01 trial (49.36), with the upper bound of the mean ABR 95% CI (8.23) and 97.5% CI (8.61) both lower than 50% of the mean ABR in GENA-01 (24.68), the primary endpoint of this study was also met in Japanese patients. All Japanese patients were receiving prophylaxis in the 6 months before screening, with each patient having a weekly dose >55

IU/kg, resulting in a mean (±SD) ABR of 7.5 (±11.67). In Prophylactic Treatment—Phase II, Japanese patients had a mean ABR of 5.67 (95% CI -0.10, 11.43), comparable to that in Prophylactic Treatment—Phase I (6.05 [95% CI -0.30, 12.40], with a median dose per week that was approximately 14% lower than that in Prophylactic Treatment—Phase I.

Summary of ABR and *Nuwiq* Dose in Prophylactic Treatment in Japanese Patients

	Japanese Patients	
Phase	ABR Mean ± 95% CI	Dose per week for prophylaxis (IU/kg) Mean ± SD (median)
Prophylactic Treatment—Phase I		
PROPH population (n=10)	6.05 (-0.30, 12.40)	106.2 ± 12.8 (104.2)
Entire period of Prophylactic Treatment—Phase II		
PROPH population (n=10)	5.67 (-0.10, 11.43)	94.1 ± 31.1 (89.2)

ABR = annualised bleeding rate; CI = confidence interval

Of the 27 BEs in Japanese patients included in the BLEED population, 20 were treated with 1 infusion, 3 with 2 infusions, 1 with 3 infusions, and 3 with 5 infusions. No life-threatening BE was observed in Japanese patients; 13 BEs were minor and 14 BEs were moderate to major in severity. Personal efficacy assessments were available for all 27 of the BEs in Japanese patients. Efficacy rating on a four-point scale was excellent or good for 23 (85.2%) BEs and moderate for 4 (14.8%).

A single surgery (left hip joint) was performed in a Japanese patient (Patient #21B-62-01), with excellent efficacy.

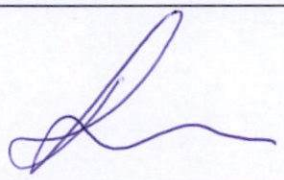
The pharmacokinetic parameters for FVIII concentration were comparable in Japanese and non-Japanese patients. Of particular note, the mean (95% CI) AUC and C_{max} corrected by the dose were practically identical in both Japanese and non-Japanese patients: AUC_{norm} 0.329 (0.200–0.457) hr*IU/mL/(IU/kg) vs. 0.296 (0.262–0.329) hr*IU/mL/(IU/kg); $C_{max,norm}$ 0.017 (0.013–0.021) IU/mL/ (IU/kg) vs. 0.018 (0.017–0.020) IU/mL/ (IU/kg).

For 9 Japanese patients who entered the extension phase, the median dose of *Nuwiq* per week for prophylactic treatment during the extension phase was comparable to the median dose per week during Prophylactic Treatment—Phase II (92.1 IU/kg vs. 88.6 IU/kg) indicating that lower dosing of *Nuwiq* could be maintained over the long-term (mean duration of treatment was 26.1 months), with 7/9 patients on a dosage interval of 2x/week or less frequent.

6 (66.7%) patients had BEs during the extension phase. For the 9 patients, the mean ABR was 3.27 during the extension phase and 5.44 during Phase II of the main study, indicating a reduction in the ABR with long-term *Nuwiq* prophylaxis. Efficacy rating on a four-point scale was excellent or good for 92.5% of rated BEs in

	the extension phase. There were no surgeries during the extension phase.
21. Safety outcomes	*Nuwiq* was well tolerated during the study. There were no deaths in this study and no serious adverse events (SAEs) assessed as related to study product. A total of 34 (58.6%) patients experienced treatment-emergent AEs during the main study. Of the 58 patients in the SAF population, 28 (48.3%) experienced mild AEs, 12 (20.7%) moderate AEs, and 5 (8.6%) severe AEs. Most AEs were reported only once, except for nasopharyngitis (12 patients), headache (5 patients), arthralgia (4 patients), pyrexia (4 patients), diarrhoea, influenza, oropharyngeal pain, and urinary tract infection (each in 3 patients), and anaemia, bone pain, depression, dizziness, dyspepsia, gastritis, hypokalaemia, insomnia, lymphadenopathy, nasal congestion, and pain in extremity (each in 2 patients). In Japanese patients (11 patients), the only AEs occurring in more than a single patient during the main study were nasopharyngitis (7 patients), pyrexia (3 patients), and gastritis (2 patients). Most of the AEs frequently observed in the study represent those that would be expected in any population observed over time (e.g. gastrointestinal disorders, infections, headache, and pyrexia). During the extension phase, 7 (77.8%) patients experienced treatment-emergent AEs; 7 (77.8%) experienced mild AEs, 5 (55.6%) moderate AEs, and none experienced severe AEs. AEs occurring in more than a single patient were nasopharyngitis (3 patients) and influenza (2 patients); these AEs are expected in a long-term extension sub-study and are consistent with those seen in the main study. AEs that occurred in the extension phase but not in the main study population (all 58 patients) were lymph node pain, abdominal discomfort, fatigue, trichophytosis, contusion, femoral neck fracture, scratch, thermal burn, blood creatine phosphokinase increased, diabetes mellitus, musculoskeletal stiffness, myalgia, hyperaesthesia, lacunar infarction, anxiety disorder; all occurred in single patients, were not assessed as related to *Nuwiq* administration, and were not indicative of any safety issue related to long-term treatment with *Nuwiq*. 23 patients experienced AEs that were temporally associated with infusions (i.e. AE occurred within 24 hours after infusion) during the main study and 6 patients experienced AEs that were temporally associated with infusions in the extension phase. Three AEs (chest pain and 2 events of dizziness) in a single patient following separate infusions were assessed as probably related to study treatment by the investigator. 6 SAEs were documented in 4 patients in the main study. Patient #21B-03-01 experienced hypokalaemia which prolonged

	hospitalisation. Patient #21B-03-03 had a basosquamous carcinoma that required surgery. Patient #21B-04-01 was diagnosed with large B-cell lymphoma and chemotherapy was initiated and subsequently experienced pyrexia and back pain that required hospitalisation. Patient #21B-39-01 experienced a subdural hematoma that required hospitalisation and was successfully treated with *Nuwiq*. No SAEs occurred in Japanese patients during the main study. One Japanese patient experienced an SAE during the extension phase: Patient #21B-67-02 experienced a lacunar infarction that required hospitalisation and led to discontinuation of study drug. AEs judged to be severe by the investigator were lymphadenopathy (2 patients), and diarrhoea, vomiting, pyrexia, bronchitis, influenza, subdural haematoma, hypokalaemia, back pain, basosquamous carcinoma, large B-cell lymphoma, and tonsillar hypertrophy (each in 1 patient); all occurred during the main study. No AEs led to the discontinuation of study product in the main study. The SAE of lacunar infarction led to discontinuation of study product in the extension phase. The profile of AEs in Prophylactic Treatment—Phase II was comparable to the profile for the whole of the main study, as would be expected considering that this phase constituted the majority of exposure in the main study. There were no unexplained clinically significant abnormalities in laboratory parameters and no cases of hypersensitivity. There was one event of thromboembolism (lacunar infarction in the extension phase), which was assessed as not related to study product. No FVIII inhibitors were detected in any patient at any time point during the main study or the extension phase.
22. Conclusion (findings)	In conclusion, this study demonstrated that individually PK-tailored prophylaxis with *Nuwiq* significantly reduces the bleeding rate compared to on-demand treatment, with 39% of patients having no bleeds in the main study. Furthermore, around 52% of patients were treated twice/week or less frequently in the main study, with lower FVIII consumption compared to routine prophylaxis while controlling bleeding rates. There were no treatment-related SAEs and no inhibitors. *Nuwiq* was efficacious and safe in Japanese patients, demonstrating a statistically significant reduction in bleeding rate compared to on-demand treatment, with around 14% reduction in FVIII consumption compared to routine prophylaxis. Lower FVIII consumption could be maintained over the long-term in the extension phase (mean duration of treatment was 26.1 months) while maintaining effective and safe bleeding control.

	PK-tailored prophylaxis with *Nuwiq* should improve convenience of treatment for the patient and may be considered as an option for managing patients with severe haemophilia A.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	 18-JUL-2023 (signature) Dr. Cristina Solomon Vice President, Clinical R&D Haematology Octapharma AG Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

octapharma
Octapharma AG, Seidenstrasse 2
8853 Lachen, Switzerland

Переклад з англійської мови на українську мову

Звіт по клінічному випробуванню
GENA-21b
(включаючи Продовжену Фазу Додаткового Дослідження в Японії)

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	*Нувік /Nuviq/*
2. Заявник	**Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х./** Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria (м. Відень, Австрія)
3. Виробник	*Виробник, відповідальний за виробництво нерозфасованого препарату, первинну упаковку, візуальний огляд, перевірку цілісності, тестування якості, випуск серії готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма АБ, Швеція**/Octapharma AB, Sweden Lars Forssells gata 23 112 75 Stockholm, Sweden (м. Стокгольм, Швеція) *Виробник, відповідальний за візуальний огляд і перевірку цілісності порошка для розчину для ін'єкцій, маркування та вторинну упаковку готового лікарського препарату (порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій):* **Октафарма Дессау ГмбХ, Німеччина/** Octapharma Dessau GmbH, Germany Otto-Reuter-Strasse 3 Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt 06847, Germany (м. Дессау-Росслау, Німеччина) *Тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Schutzenstrasse 87, 99-101 88212 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина) *Виробництво, тестування якості, візуальний огляд розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Germany (м. Лангенарген, Німеччина) *Візуальний огляд, тестування якості, маркування та вторинна упаковка розчинника:* **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)

	Візуальний огляд, тестування стабільності розчинника: **Веттер Фарма – Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Germany Helmut-Vetter-Strasse 10, 88213 Ravensburg, Germany (м. Равенсбург, Німеччина)
4. Проведені дослідження:	x так □ ні якщо ні, надати обгрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Фактор коагуляції крові VIII
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	**Проспективне, відкрите, багатоцентрове дослідження 3b фази для оцінки ефективності та безпеки індивідуальної профілактики рекомбінантним фактором коагуляції крові VIII, отриманим із клітинної лінії людини (Human-cl rhFVIII) у дорослих пацієнтів із тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування**
6. Фаза клінічного випробування	**3b**
7. Період проведення клінічного випробування	з **13 травня 2015** року по **05 вересня 2018** року (додаткове дослідження в Японії: **23 грудня 2020 року**)
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Канада, Хорватія, Фінляндія, Франція, Японія, Нідерланди, Північна Македонія, Словенія, США
9. Кількість суб'єктів	Запланованих: **55** (приблизно **10** у Японії) Фактичних: **58** (**11** у Японії)
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	**Первинна ціль** ▪ Порівняти середньорічну загальну частоту кровотеч (ABR) індивідуально підібраної профілактики з попередньою частотою кровотеч, що спостерігалась у пацієнтів, які отримували лікування препаратом *Нувік* по необхідності, з дослідження GENA-01. **Вторинні цілі** ▪ Порівняти середньорічну частоту спонтанних кровотеч індивідуально підібраної профілактики з попередньою частотою кровотеч, що спостерігалася у пацієнтів, які отримували лікування препаратом *Нувік* по необхідності ▪ Порівняти середньорічну загальну частоту кровотеч у пацієнтів, які отримували профілактику 2 рази на тиждень (або менше), з попередньою частотою кровотеч, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом *Нувік* по необхідності ▪ Оцінити середній інтервал між профілактичними введеннями препарату ▪ Оцінити фармакокінетику (РК) препарату *Нувік* з точки зору FVIII:C ▪ Оцінити безпеку препарату *Нувік*

	Додаткові цілі ▪ Оцінити клінічну ефективність препарату *Нувік* у лікуванні епізодів проривних кровотеч (BEs) ▪ Оцінити клінічну ефективність препарату *Нувік* у профілактиці хірургічних інфекцій ▪ Оцінити кореляцію між концентрацією антигену фактора фон Віллебранда (VWF) і періодом напіввиведення препарату *Нувік* ▪ Оцінити зв'язок між групою крові AB0 та періодом напіввиведення препарату *Нувік* ▪ Оцінити дані по споживанню препарату *Нувік* (пошукові) ▪ Цілі «Продовженої Фази Додаткового Дослідження» до GENA-21b (Японія) ▪ Дослідити довгострокову безпеку препарату *Нувік* у пацієнтів із тяжкою гемофілією А, які брали участь у дослідженні GENA-21b ▪ Оцінити довгострокову ефективність препарату *Нувік* під час профілактичного лікування (на основі частоти загальних і спонтанних проривних кровотеч) ▪ Оцінити ефективність препарату *Нувік* під час лікування епізодів кровотеч (BEs) ▪ Оцінити ефективність препарату Нувік у профілактиці хірургічних інфекцій
11. План клінічного випробування	Проспективне, багатоцентрове, відкрите дослідження 3b фази Дослідження складалось із трьох (3) фаз: Фази РК Оцінки, Профілактичного Лікування – Фаза I і Профілактичного Лікування – Фаза II. Після Профілактичного Лікування - Фаза II пацієнтам із дослідницьких центрів у Японії було запропоновано «Продовжену Фазу Додаткового Дослідження», щоб продовжити лікування Human-cl rhFVIII і дослідити довгострокову безпеку та ефективність.
12. Основні критерії включення	**Критерії включення** ▪ Тяжка гемофілія А (FVIII:C < 1%) відповідно до медичного анамнезу ▪ Пацієнти чоловічої статі віком ≥ 18 років ▪ Попереднє лікування будь-яким(-ми) препаратом(-ами) FVIII (регулярна профілактика з гарним дотриманням схеми лікування чи лікування по необхідності) протягом, принаймні, 150 днів прийому препарату (EDs) ▪ Гарне документальне підтвердження дозування та частоти кровотеч протягом 6 місяців до початку дослідження ▪ Зі здоровим імунітетом (кількість CD4+ > 200/мкл) ▪ Добровільно надана письмова інформована згода. **Критерії виключення** ▪ Будь-яке порушення згортання крові, крім гемофілії А ▪ Активність інгібіторів до FVIII в даний або в минулому (≥ 0,6 Бетезда одиниць) відповідно до медичного анамнезу ▪ Тяжке захворювання печінки чи нирок (рівні аланінамінотрансферази [ALT] чи аспартатамінотрансферази

	[AST] у 5 разів перевищують верхню межу норми, креатинін > 120 мкмоль/л) ▪ Лікування будь-яким досліджуваним лікарським препаратом (IMP), крім FVIII IMP, протягом 14 днів перед скринінговим візитом **<u>Критерії відбору пацієнтів для «Продовженої Фази Додаткового Дослідження» (Японія)</u>** **Критерії включення** ▪ Пацієнти, які завершили дослідження GENA-21b з профілактичним лікуванням, що тривало 6 місяців, у Фазі II Лікування ▪ Добровільно надана письмова та підписана повна інформована згода, отримана перед проведенням будь-яких процедур, пов'язаних із «Продовженою Фазою Додаткового Дослідження». **Критерії виключення** ▪ Отримували інші препарати FVIII, крім препарату *Нувік*, в період між візитом завершення дослідження GENA-21b і початком «Продовженої Фази Додаткового Дослідження» (за винятком екстрених/невідкладних випадків)
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	*Нувік* – це концентрат рекомбінантного фактору коагуляції крові (r)FVIII із делецією B-домена, отриманий із клітинної лінії людини, призначений для внутрішньовенного використання. Його потрібно вводити як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію з максимальною швидкістю 4 мл/хвилину. Безперервна інфузія була заборонена. **Дозування** ***Первинна PK оцінка (72 години)*** 60 ± 5 МО FVIII/кг, відповідно до заявленої активності. ***Профілактичне Лікування – Фаза I*** Пацієнти отримували профілактичне лікування через день або 3 рази на тиждень у дозі 30-40 МО/кг маси тіла (BW) протягом близько 1-3 місяців, поки PK дані не були проаналізовані та обговорені з дослідником. Збільшення дози дозволялось у разі незадовільної частоти та тяжкості епізодів проривних кровотеч відповідно до стандартного клінічного лікування установи. Максимальна доза для однократної інфузії становила 45 МО/кг BW. ***Профілактичне Лікування - Фаза II*** Пацієнти отримували профілактичне лікування протягом 6 місяців. Спонсор рекомендував профілактичні дози та інтервали між введеннями препарату для кожного пацієнта на основі аналізу індивідуальних PK даних, отриманих під час початкового PK візиту за допомогою одностадійного аналізу. Остаточне рішення щодо схеми профілактики приймав дослідник після

	консультації з пацієнтом і Спонсором. На основі відповідної РК моделі були підраховані різні інтервали між введеннями препарату (зазвичай, 12-годинні інтервали) та відповідні дози (в МО/кг), які гіпотетично призвели до концентрацій FVIII:C щонайменше 0,01 МО/мл у плазмі наприкінці відповідного інтервалу введення препарату. Мета полягала у використанні максимального регулярного профілактичного інтервалу між введеннями препарату, якого можна було досягти з максимальною дозою не більше 65 МО/кг і підтримувати мінімальний рівень ≥ 0,01 МО/мл. Цю рекомендацію можна було змінити в певних ситуаціях. Наприклад, ▪ Якщо максимальний підрахований інтервал між введеннями препарату був ≤ 2,5 днів, рекомендація могла полягати в продовженні дози та інтервалу між введеннями препарату, які використовувались у Профілактичному Лікуванні - Фаза I, за умови, що ця схема лікування вважалась ефективною як лікуючим лікарем, так і пацієнтом. ▪ Якщо максимальний підрахований інтервал між введеннями препарату був > 3,5 днів, а доза була > 65 МО/кг, рекомендація могла полягати в скороченні інтервалу між введеннями препарату на 0,5 дня та використанні відповідної нижчої дози. ▪ Якщо максимальний підрахований інтервал між введеннями препарату був ≥ 4,5 днів, рекомендація могла полягати в скороченні інтервалу між введеннями препарату на 0,5 дня та використанні відповідної дози. В цілому, рекомендація повинна була враховувати як інтерпретацію РК даних, так і практичні та економічні аспекти (тобто, споживання FVIII). Остаточне рішення щодо схеми профілактики приймав дослідник після консультації з пацієнтом і Спонсором. Під час 4-місячного візиту при Профілактичному Лікуванні – Фаза II, дозу на одну ін'єкцію протягом решти періоду дослідження можна було зменшити за умови, що мінімальні рівні FVIII:C (одностадійний аналіз), отримані під час 2-місячного візиту, становили ≥ 0,01 МО/мл і що пацієнт не зазнав будь-якої спонтанної кровотечі до 4-місячного візиту. У разі неприйнятних/небажаних частих і/або тяжких спонтанних проривних кровотеч, дозу збільшували приблизно на 5 МО/кг (залежно від усього вмісту флакона(-ів), який потрібно було додатково розчинити). Проте, було бажано, щоб максимальна доза не перевищувала 65 МО/кг. Якщо, після збільшення дози пацієнти все ще зазнавали небажані епізоди кровотеч, інтервал між введеннями препарату скорочували. ***Лікування епізодів кровотеч (BEs)*** Дозування та тривалість лікування епізодів спонтанних або травматичних проривних кровотеч (BEs) залежали від ділянки та ступеню (обсягу) кровотечі та від клінічної ситуації пацієнта. ***Профілактика хірургічних інфекцій***

	Дозування та тривалість лікування препаратом *Нувік* залежали від типу хірургічного втручання та індивідуального поступового одужання пацієнта. **<u>«Продовжена Фаза Додаткового Дослідження» до GENA-21b (Японія)</u>** Пацієнтам була надана опція продовжувати профілактичне лікування після завершення 6 місяців у Фазі II - Лікування в GENA-21b. Профілактичні дози та інтервали між введеннями препарату залишалися такими самими у «Продовженій Фазі Додаткового Дослідження», як і в останні 2 місяці Профілактичного Лікування - Фаза II. У разі неприйнятних/небажаних частих і/або тяжких спонтанних прориних кровотеч, дозу збільшували приблизно на 5 МО/кг (залежно від усього вмісту флакона(-ів), який потрібно додатково розчинити). Проте, максимальна доза не повинна була перевищувати 65 МО/кг. Якщо, після збільшення дози пацієнти все ще зазнавали небажані епізоди кровотеч, інтервал між введеннями препарату скорочували. Крім того, якщо маса тіла пацієнта під час візитів подальшого спостереження коливалася +/- 10% порівняно зі скринінговим візитом «Продовженої Фази Додаткового Дослідження», дослідник повинен був перевірити, чи доза все ще знаходиться в межах встановленого діапазону та скоригувати її відповідно, при необхідності.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	-
15. Супутня терапія	-
16. Кінцеві точки ефективності	**Первинна кінцева точка** ▪ Зменшення середньорічної загальної частоти кровотеч, що спостерігалось у дослідженні GENA-01 (58,1 загальних епізодів кровотеч на одного пацієнта на рік), на 50% під час індивідуально підібраної профілактики. **Вторинні кінцеві точки** ▪ Зменшення середньорічної частоти спонтанних кровотеч, що спостерігалось у дослідженні GENA-01 (38,5 епізодів спонтанних кровотеч на одного пацієнта на рік), на 50% протягом індивідуально підібраної профілактики. ▪ Зменшення середньорічної частоти кровотеч, що спостерігалось у дослідженні GENA-01, на 50% у пацієнтів із профілактикою 2 рази на тиждень або менше. ▪ Профілактичний інтервал між введеннями препарата ▪ РК препарата *Нувік* з точки зору коагулянтної активності FVIII (FVIII:C) **Додаткові кінцеві точки** ▪ Ефективність лікування по необхідності епізодів прориних

	кровотеч ▪ Профілактика хірургічних інфекцій ▪ Оцінка кореляції між концентрацією антигену VWF і періодом напіввиведення ▪ Оцінка зв'язку між групою крові АВ0 і періодом напіввиведення ▪ Оцінка даних по споживанню препарату *Нувік* (пошукові)
17. Кінцеві точки безпеки	▪ Небажані явища ▪ Імуногенність (утворення інгібіторів) ▪ Основні показники життєдіяльності ▪ Стандартні (загальноприйняті) лабораторні дослідження (у разі хірургічного втручання) ▪ Медичний огляд
18. Статистичні методи	Первинною кінцевою точкою цього клінічного дослідження була ефективність препарату *Нувік* в індивідуально підібраній профілактиці стосовно частоти виникнення проривних кровотеч порівняно з частотою кровотеч у попередньому дослідженні по необхідності (GENA-01). У підтверджуючому одностороннього тесті Пуассона для однієї вибірки перевіряли, чи середньорічна загальна частота кровотеч у пацієнтів із індивідуально підібраною профілактикою, принаймні, на 50% нижча за середньорічну загальну частоту кровотеч у дослідженні GENA-01 (тобто, чи вона < 29). У підтверджуючому одностороннього тесті Пуассона для однієї вибірки перевіряли, чи середньорічна загальна частота кровотеч у пацієнтів із індивідуально підібраною профілактикою, принаймні, на 50% нижча за середньорічну загальну частоту кровотеч у дослідженні GENA-01 (тобто, чи вона < 29).
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	58 раніше лікованих (> 150 EDs) дорослих пацієнтів із здоровим імунітетом і тяжкою гемофілією А без інгібіторів у минулому або в даний час були включені в дослідження та проходили лікування в головному дослідженні у 30 центрах у 9 країнах. 11 пацієнтів були включені в дослідження та проходили лікування у 8 центрах в Японії; 9 із цих пацієнтів продовжували лікування в «продовженій фазі». Ключові демографічні характеристики та характеристики захворювання протягом 6 місяців від початку дослідження для пацієнтів, які отримували лікування в цьому дослідженні, загалом були порівняні з характеристиками групи пацієнтів у дослідженні по необхідності GENA-01: середній вік: 40 років порівняно з 41 роком (GENA-21b порівняно з GENA-01), середня вага: 77 кг порівняно з 72,4 кг; середня оцінка функціонального стану суглобів при гемофілії (HJHS): 32,3 порівняно з 38,4. У Профілактичному Лікуванні – Фаза I, пацієнти мали в середньому 28,3 ± 14,2 днів прийому препарату *Нувік* для профілактики та отримували середню загальну дозу 962,1 ± 430,5 МО/кг із середньою тривалістю 2,2 місяців. У Профілактичному Лікуванні - Фаза II, пацієнти мали в середньому 52,6 ± 20,1 днів прийому препарату *Нувік* для профілактики та отримували середню загальну дозу 2075,2 ± 806,8 МО/кг із середньою тривалістю 5,8 місяців (середнина тривалість складала 6,1

	місяців). 9 пацієнтів у «продовженій фазі» мали в середньому 199,0 ± 91,4 днів прийому препарату *Нувік* для профілактики та отримували середню загальну дозу 10105,9 ± 5808,4 МО/кг із середньою тривалістю 26,1 місяців (серединна тривалість складала 28,3 місяців).
20. Показники ефективності	Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні було зниження ABR у дослідженні GENA-01 на 50% під час індивідуально підібраної профілактики (Профілактичне Лікування - Фаза II). Середня ABR на одного пацієнта становила 4,67 у вибірці PROPH (N=56) дослідження GENA-21b і 58,08 - у вибірці ITT дослідження GENA-01. Оскільки відповідний підтверджуючий односторонній тест Пуассона для однієї вибірки продемонстрував, що середня ABR у пацієнтів із індивідуально підібраною профілактикою (4,87), принаймні, на 50% нижча за середню частоту ABR у дослідженні GENA-01 (49,36), причому верхня межа середньої ABR 95% CI (5,79) і 97,5% CI (5,93) була нижчою за 50% середню ABR у GENA-01 (24,68), первинна кінцева точка цього дослідження була чітко дотримана. Надійність цих результатів підтверджується подібними результатами для вибірки PP (N=49), а також результатами моделі регресії Пуассона та моделі негативної біноміальної регресії (вторинні аналізи первинної кінцевої точки). Подібні зниження ABR спостерігалися, коли розглядалися лише спонтанні кровотечі та для пацієнтів із профілактикою 2 рази на тиждень або менше: середня спонтанна ABR на одного пацієнта становила 2,98 (95% CI 1,43, 4,52) у вибірці PROPH дослідження GENA-21b і 32,23 - у вибірці ITT дослідження GENA-01, а середня ABR у пацієнтів із профілактикою 2 рази на тиждень або менше становила 4,82 (95% CI 2,16, 7,47) у вибірці PROPH дослідження GENA-21b і 49,36 - у вибірці ITT дослідження GENA-01 (тест Пуассона). У таблиці нижче наведено основні дані/результати по ABR і споживанню препарату *Нувік*. Ці дані вказують на те, що пацієнти, які отримували рідші дози препарату *Нувік*, менше споживали препарат *Нувік*, ніж пацієнти, які отримували стандартну дозу, в той же час зберігаючи порівняні ABRs. **Короткий опис ABR та дози препарату *Нувік* у Профілактичному Лікуванні – Фази I і II вибірка PROPH** **Фаза/Схема дозування** | **ABR** Середнє (95% CI) | **Доза на тиждень для профілактики (МО/кг) Середнє ± SD (серединне)** **Профілактичне Лікування – Фаза I** (n=56) | 3,85 (1,98, 5,72) | 100,4 ± 13,8 (101,1) **Весь період Профілактичного Лікування – Фаза II** Всі схеми дозування (n=56) | 4,67 (2,94, 6,40) | 83,7 ± 25,7 (83,9) > 2 разів на тиждень (n=27) | 4,52 (2,16, 6,88) | 90,3 ± 25,4 (89,1) ≤ 2 разів на тиждень (n=29) | 4,82 (2,16, 7,47) | 77,8 ± 24,8 (77,1) ABR = середньорічна частота кровотеч; CI = довірчий інтервал Серединний інтервал між введеннями препарату при індивідуально підібраній профілактиці становив 3,5 днів, при

	цьому 51,8% пацієнтів отримували профілактику 2 рази на тиждень або менш часті дози. Однократні дози коливалися в діапазоні від 18,1 до 71,8 МО/кг. Середнина доза препарату *Нувік* на тиждень під час Профілактичного Лікування - Фаза II була нижчою, ніж середнина доза під час Профілактичного Лікування - Фаза I (83,9 МО/кг порівняно з 101,1 МО/кг, відповідно). В цілому, дані вказують на близько 17% нижче щотижневе споживання препарату *Нувік* під час Профілактичного Лікування - Фаза II порівняно з Профілактичним Лікуванням - Фаза I. Всього 22/56 (39,3%) пацієнтів не мали BEs під час індивідуальної профілактики. 143 BEs виникли між початком Профілактичного Лікування - Фаза I та візитом завершення дослідження (або виходу з дослідження), і лікувалися препаратом *Нувік*, представляючи вибірку BLEED; 90 були спонтанними, ще 40 були спричинені травмою, 4 були пост-операційними, 1 була класифікована як «невідома», а решта 8 були класифіковані як «інші». Найбільш частими ділянками кровотечі були щиколотка (23,8%) і коліно (23,1%), які разом нараховували 46,9% всіх BEs. Іншими ураженими ділянками були лікоть (18,9%), нога (4,9%) та інші ділянки (включаючи руку, стегно, ніс, ротову порожнину та плече). По всім ділянкам, 66 BEs (46,2%) оцінювались як незначні, а 76 – як помірні або обширні (53,1%). У вибірці BLEED було 22 обширних або загрозливих для життя BEs, із яких 1 була загрозливою для життя. Більшість BEs (79,7%) припинились після 1 (64,3%) або 2 (15,4%) інфузій препаратом *Нувік*, а оцінка ефективності була відмінною або гарною для 74,9% BEs. Під час дослідження 8 пацієнтів перенесли 16 хірургічних втручань. Чотири хірургічних втручання не проводились при лікуванні препаратом *Нувік*. Із 12 хірургічних втручань у вибірці SURG, вісім хірургічних втручань були обширними за ступнем тяжкості, а 4 були малими. Загальна ефективність була оцінена як відмінна для всіх хірургічних втручань, крім 2, як гарна для 1 хірургічного втручання та не підтверджена документально для іншого хірургічного втручання. Між хірургом і гематологом була повна згода по всім оцінкам ефективності. Середній (95% CI) $T_{1/2}$ був коротшим у пацієнтів із групою крові 0 (14,55 [12,90, 16,21], n=19) порівняно з пацієнтами з групою крові A (17,32 [15,19, 19,46], n=18) або групою крові B (16,70 [14,25, 19.16], n=5) (одностадійний [OS] аналіз). Аналіз кореляції між антигеном VWF і періодом напіввиведення FVIII у повній PK вибірці виявив сильну кореляцію, з p-значенням <0,0001. Статистичні дані по PK результатам, що повідомлялись досліднику після PK оцінки (надавались досліднику разом із рекомендованою Спонсором дозою для Фази II та інтервалом дозування) вказували на середнє значення $T_{1/2}$ 15,2 годин для OS аналізу. Протягом індивідуально підібраної профілактики, за мету ставили підтримання мінімального рівня ≥ 0,01 МО/мл. У заплановані моменти часу протягом Профілактичного Лікування - Фаза II, 25% квантилів були ≥ 0,01 МО/мл, вказуючи на те, що, принаймні, 75% мінімальних значень були ≥ 0,01 МО/мл.

Результати ефективності у японських пацієнтів відповідали результатам ефективності загальної досліджуваної вибірки та неяпонських пацієнтів. У Профілактичному Лікуванні - Фаза II, середня ABR на одного пацієнта становила 5,67 у вибірці PROPH японських пацієнтів дослідження GENA-21b і 58,08 - у вибірці ITT дослідження GENA-01. Оскільки відповідний підтверджуючий односторонній тест Пуассона для однієї вибірки продемонстрував, що середня ABR у пацієнтів з індивідуально підібраною профілактикою (5,69), принаймні, на 50% нижча за середню ABR у дослідженні GENA-01 (49,36), із верхньою межею середньої ABR 95% CI (8,23) і 97,5% CI (8,61), обидва нижчі за 50% середню ABR у дослідженні GENA-01 (24,68), первинна кінцева точка цього дослідження була також дотримана у японських пацієнтів.

Всі японські пацієнти отримували профілактику протягом 6 місяців перед скринінгом, при цьому кожен пацієнт отримував дозу >55 МО/кг раз на тиждень, що дало в результаті середню (±SD) ABR 7,5 (±11,67). У Профілактичному Лікуванні - Фаза II, японські пацієнти мали середню ABR 5,67 (95% CI - 0,10, 11,43), що є порівняною з такою середньою ABR у Профілактичному Лікуванні - Фаза I (6,05 [95% CI - 0,30, 12,40], із середниною дозою на тиждень, що була приблизно на 14% нижчою, ніж серединна доза у Профілактичному Лікуванні - Фаза I.

Короткий опис ABR та дози препарату *Нувік* у Профілактичному Лікуванні японських пацієнтів

Японські пацієнти		
Фаза	**ABR** **Середнє ± 95% CI**	**Доза на тиждень для профілактики (МО/кг) Середнє ± SD (середнине)**
Профілактичне Лікування – Фаза I		
Вибірка PROPH (n=10)	6,05 (-0,30, 12,40)	106,2 ± 12,8 (104,2)
Весь період Профілактичного Лікування – Фаза II		
Вибірка PROPH (n=10)	5,67 (-0,10, 11,43)	94,1 ± 31,1 (89,2)

ABR = середньорічна частота кровотеч; CI = довірчий інтервал

Із 27 BEs у японських пацієнтів, включених у вибірку BLEED, 20 отримували лікування 1 інфузією, 3 - 2 інфузіями, 1 - 3 інфузіями, і 3 - 5 інфузіями. Загрозливих для життя BEs не спостерігалось у японських пацієнтів; 13 BEs були дрібними (незначними) і 14 BEs були помірними або обширними за ступенем тяжкості. Оцінки індивідуальної ефективності були наявними для всіх 27 BEs у японських пацієнтів. Оцінка ефективності за чотирибальною шкалою була відмінною чи гарною для 23 (85,2%) BEs і помірною для 4 (14,8%).

Одне хірургічне втручання (лівий тазостегновий суглоб) було проведено у японського пацієнта (Пацієнт № 21B-62-01), з відмінною ефективністю.

Фармакокінетичні параметри для концентрації FVIII були порівняними у японських і не японських пацієнтів. Слід окремо відмітити, що середні (95% CI) AUC і C_{max}, скориговані дозою, були практично ідентичними як у японських, так і у неяпонських пацієнтів: $AUC_{норм}$ 0,329 (0,200-0,457) год*МО/мл/(МО/кг)

	порівняно з 0,296 (0,262 - 0,329) год*МО/мл/(МО/кг); $C_{max, логан}$ 0,017 (0,013 - 0,021) МО/мл/(МО/кг) порівняно з 0,018 (0,017 - 0,020) МО/мл/(МО/кг). Для 9 японських пацієнтів, які були включені у «продовжену фазу», середнина доза препарату *Нувік* на тиждень для профілактичного лікування під час «продовженої фази» була порівняною з серединною дозою на тиждень під час Профілактичного Лікування - Фаза II (92,1 МО/кг порівняно з 88,6 МО/кг), вказуючи на те, що нижче дозування препарату *Нувік* можна було підтримувати протягом тривалого часу (середня тривалість лікування становила 26,1 місяців), із 7/9 пацієнтів з інтервалом між введеннями препарату 2 рази на тиждень або рідше. 6 (66,7%) пацієнтів мали BEs під час «продовженої фази». Для 9 пацієнтів, середня ABR становила 3,27 під час «продовженої фази» та 5,44 під час Фази II основного дослідження, що вказує на зменшення ABR при довгостроковій профілактиці препаратом *Нувік*. Оцінка ефективності за чотирибальною шкалою була відмінною або гарною для 92,5% оцінених BEs у «продовженій фазі». Під час «продовженої фази» хірургічних втручань не було.
21. Показники безпеки	Препарат *Нувік* добре переносився під час дослідження. У цьому дослідженні не було смертей і серйозних небажаних явищ (SAEs), оцінених як такі, що пов'язані з досліджуваним препаратом. Всього 34 (58,6%) пацієнтів зазнали AEs під час основного дослідження, які виникли в ході лікування. Із 58 пацієнтів у вибірці SAF, 28 (48,3%) мали легкі AEs, 12 (20,7%) - помірні AEs і 5 (8,6%) – тяжкі AEs. Про більшість AEs повідомлялось лише один раз, за винятком назофарингіту (12 пацієнтів), головного болю (5 пацієнтів), артралгії (4 пацієнта), гіпертермії (4 пацієнта), діареї, грипу, болю у ротоглотці та інфекції сечовивідних шляхів (по кожному у 3 пацієнтів), анемії, болю в кістках, депресії, запаморочення, диспепсії, гастриту, гіпокаліємії, безсоння, лімфаденопатії, закладеності носа та болю у кінцівці (по кожному у 2 пацієнтів). У японських пацієнтів (11 пацієнтів), єдиними AEs, що виникали у більш ніж одного пацієнта під час основного дослідження, були назофарингіт (7 пацієнтів), гіпертермія (3 пацієнта) і гастрит (2 пацієнта). Більшість AEs, що часто спостерігались у дослідженні, представляють ті, які можна було б очікувати в будь-якій вибірці через деякий час (наприклад, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, інфекції, головний біль і гіпертермія). Під час «продовженої фази», 7 (77,8%) пацієнтів зазнали AEs, що виникли в ході лікування; 7 (77,8%) мали легкі AEs, 5 (55,6%) - помірні AEs, і жодний пацієнт не мав тяжких AEs. Серед AEs, що виникали у більш ніж одного пацієнта, були: назофарингіт (3 пацієнта) і грип (2 пацієнта); ці AEs очікувались у довгостроковому розширеному додатковому дослідженні та відповідали тим, які спостерігались в основному дослідженні. Серед AEs, що виникли у «продовженій фазі», але не в основній досліджуваній вибірці (всі 58 пацієнтів), були: біль у

	лімфатичних вузлах, дискомфорт у животі, втома, стригучий лишай, синець, перелом шийки стегна, подряпина, термічний опік, підвищення креатинфосфокінази в крові, цукровий діабет, кістково-м'язова скутість, міалгія, гіперестезія, лакунарний інфаркт, тривожний розлад; всі вони виникли у окремих пацієнтів, не були оцінені як такі, що пов'язані з введенням препарату *Нувік*, і не вказували на будь-яку проблему безпеки, пов'язану з тривалим лікуванням препаратом *Нувік*. 23 пацієнта зазнали AEs, що були тимчасово пов'язані з інфузіями (тобто, небажане явище (AE) виникло протягом 24 годин після інфузії) під час основного дослідження, а 6 пацієнтів зазнали небажані явища, що були тимчасово пов'язані з інфузіями у «продовженій фазі». Три AEs (біль у грудях і 2 випадки запаморочення) у одного пацієнта після окремих інфузій оцінювались дослідником як такі, що вірогідно пов'язані з лікуванням у рамках дослідження. 6 SAEs були документально підтверджені у 4 пацієнтів в основному дослідженні. Пацієнт № 21B-03-01 переніс гіпокаліємію, яка продовжила госпіталізацію. У Пацієнта № 21B-03-03 була базальна плоскоклітинна карцинома, яка потребувала хірургічного втручання. Пацієнту № 21B-04-01 була діагностована В-крупноклітинна лімфома, тому була розпочата хіміотерапія і згодом у нього виникли гіпертермія та біль у спині, що вимагало госпіталізації. Пацієнт № 21B-39-01 переніс субдуральну гематому, яка потребувала госпіталізації та була успішно пролікована препаратом *Нувік*. Ніяких SAEs у японських пацієнтів не виникало під час основного дослідження. Один японський пацієнт переніс SAE під час «продовженої фази»: Пацієнт № 21B- 67-02 переніс лакунарний інфаркт, що вимагав госпіталізації та призвів до припинення прийому досліджуваного препарату. Серед AEs, що вважались дослідником тяжкими, були лімфаденопатія (2 пацієнта) та діарея, блювота, гіпертермія, бронхіт, грип, субдуральна гематома, гіпокаліємія, біль у спині, базальна плоскоклітинна карцинома, В-крупноклітинна лімфома та гіпертрофія мигдалин (по кожному у 1 пацієнта); всі вони виникли під час основного дослідження. Жодні AEs не призвели до припинення прийому досліджуваного препарату в основному дослідженні. SAE лакунарного інфаркту призвело до припинення прийому досліджуваного препарату в «продовженій фазі». Профіль AEs у Профілактичному Лікуванні - Фаза II був порівняний із профілем всіх AEs основного дослідження, як можна було б очікувати, враховуючи, що ця фаза становила більшість днів введення препарату в основному дослідженні. Не було невстановлених клінічно значущих відхилень лабораторних показників і не було випадків гіперчутливості. Було одне явище тромбоемболії (лакунарний інфаркт у «продовженій фазі»), яке оцінювалось як таке, що не пов'язане з досліджуваним препаратом. Ніяких інгібіторів до FVIII не було виявлено у жодного пацієнта в будь-який момент часу під час основного дослідження чи «продовженої фази».

22. Висновок (отримані результати)	На завершення, це дослідження продемонструвало, що індивідуально РК-підібрана профілактика препаратом *Нувік* значно знижує частоту кровотеч порівняно з лікуванням по необхідності, при цьому у 39% пацієнтів не було кровотеч в основному дослідженні. Крім того, близько 52% пацієнтів отримували лікування двічі на тиждень або рідше в основному дослідженні з меншим споживанням FVIII порівняно зі звичайною профілактикою, одночасно контролюючи частоту кровотеч. Не було пов'язаних із лікуванням SAEs і не було інгібіторів. Препарат *Нувік* був ефективним і безпечним у японських пацієнтів, демонструючи статистично значуще зниження частоти кровотеч порівняно з лікуванням по необхідності, з близько 14% зменшенням споживання FVIII порівняно зі звичайною профілактикою. Менше споживання FVIII підтримувалось протягом довгого часу в «продовженій фазі» (середня тривалість лікування становила 26,1 місяців), одночасно підтримуючи ефективний і безпечний контроль кровотеч. РК-підібрана профілактика препаратом *Нувік* повинна покращити зручність лікування для пацієнта та може бути розглянута як опція для ведення пацієнтів із тяжкою гемофілією А.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	*/підписано/* (підпис) 18 липня 2023 року (П.І.Б) Др. Крістіна Соломон */Dr. Cristina Solomon/* Віце-Президент, Керівник науково-дослідних робіт в області клінічної гематології Октафарма АГ Seidenstrasse 2, 8853 Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)

/Штамп компанії: Octapharma AG, Seidenstrasse 2, 8853, Lachen, Switzerland (м. Лахен, Швейцарія)/

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошито 26 (двадцять шість) сторінок.

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. /_____

Всього прошито (або прошнуровано), пронумеровано і скріплено печаткою

26 двадцять шість

аркушів