

Звіти про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ОКРЕВУС®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
2) проведені дослідження <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Стратегія доклінічних досліджень для підтвердження цієї заяви на отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб Окревус® для п/ш введення окрелізумабу використовує наявні комплексні пакети доклінічних даних (зокрема фармакологію, фармакокінетику/токсикокінетику та токсикологію) для в/в введення окрелізумабу та рекомбінантного препарату Нуленех® (гіалуронідаза людини для ін'єкцій).	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Резюме досліджень <i>in vitro</i> Дослідження 03-0387-0349</p> <p>- Рівноважні константи дисоціації (K_d) були визначені для зв'язування окрелізумабу з CD20 на клітинах WIL2-S, лімфобластних В-клітинних ліній, що експресують CD20, з використанням радіоактивно міченого окрелізумабу. Ритуксимаб використовували як референтну молекулу в цьому ж експерименті. Окрелізумаб і ритуксимаб зв'язувалися з CD20 на зрілих В-клітинах людини зі схожою високою афінністю (приблизно 1 нМ).</p> <p>- Зв'язування окрелізумабу з Fcγ-рецепторами людини FcγRIA, FcγRIIA (алотип H131), FcγRIIB та FcγRIIIA (алотипи F158 та V158) оцінювали в аналізі зв'язування лігандів на основі ІФА з використанням рекомбінантних білків Fcγ-рецепторів. Ритуксимаб використовували як референтну молекулу. Зв'язування окрелізумабу з високоафінним Fcγ-рецептором, FcγRIa, та низькоафінними Fcγ-рецепторами, FcγRIIa та FcγRIIb, було дуже подібним до зв'язування ритуксимабу, тоді як зв'язування окрелізумабу з низькоафінним Fcγ-рецептором, FcγRIIIa, було сильнішим за зв'язування ритуксимабу для обох алотипів цього рецептора.</p> <p>- Зв'язування окрелізумабу з комплементом C1q людини оцінювали в ІФА з використанням очищеного комплекменту C1q людини та ритуксимабу в якості референтного зразка. Обидва антитіла зв'язувалися з C1q людини подібним чином з напівмаксимальною ефективною концентрацією (EC₅₀) 0,72 ± 0,015 мкг/мл (n = 3) та 0,62 ± 0,14 мкг/мл (n = 3) для окрелізумабу та ритуксимабу відповідно.</p> <p>- Активність у вигляді антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC) окрелізумабу оцінювали, використовуючи CD20-експресуючу лімфобластну В-клітинну лінію людини WIL2-S як клітини-мішені та очищені первинні природні кілери людини (NK) або мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК) як</p>

ефекторні клітини. Ритуксимаб досліджували разом як референтний препарат. У цих дослідженнях окрелізумаб виявився більш потужним за активністю ADCC (приблизно у 2–5 разів) у порівнянні з ритуксимабом.

- Здатність окрелізумабу опосередковувати активність CDC була продемонстрована на клітинах комплементу людини та WIL2-S в якості мішеней. Окрелізумаб був приблизно в 3–4 рази менш потужним, ніж ритуксимаб, у стимулюванні цієї активності.

- Клітини Рамоса, що експресують CD20, клітинні лінії В-лімфоцитів людини, використовували для оцінки здатності окрелізумабу та ритуксимабу індукувати апоптоз, що вимірювали за допомогою забарвлення аннексином V та виключення барвника пропідіум йодиду. Як окрелізумаб, так і ритуксимаб індукували апоптоз клітин Рамоса при перехресному зшиванні з антитілами до Fc-фрагментів. При концентраціях 10 нМ зшитого окрелізумабу, ритуксимабу та контрольного антитіла до IgG1 частка клітин, забарвлених аннексином V, становила 18,5%, 16,5% та 2,5% відповідно; частка клітин, забарвлених аннексином V та йодидом пропідіа, становила 29%, 38% та 16% відповідно.

Дослідження 14-1579: Активність ADCP окрелізумабу оцінювали з використанням В-клітинних ліній лімфоми людини CD20+ WIL2-S та Daudi як клітин-мішеней та моноцитарних макрофагів людини як ефекторних клітин за допомогою мікроскопічної візуалізації та двоколірної флуоресцентної проточної цитометрії. Обидва методи показали, що окрелізумаб індукує активність ADCP відносно CD20-експресуючих клітин-мішеней за допомогою моноцитарних макрофагів людини.

Дослідження 06-1069: Було проведено дослідження *in vitro* для підтвердження зміни процесу виробництва діючої речовини окрелізумабу з версії 0.1 на версію 0.2 при зміні клону клітинної лінії з клону 33 на клон 24-635. Хоча матеріал версії 0.2 показав помірно вищу афінність до FcγRIIIA (F) і FcγRIIIA (V), а також стабільно вищу тенденцію в активності ADCC у порівнянні з матеріалом версії 0.1, матеріали були визнані порівнянними на основі загальної оцінки.

Резюме досліджень *in vivo*

Ступінь і тривалість виснаження периферичних В-клітин при застосуванні окрелізумабу залежали від дози в широкому діапазоні досліджуваних доз (0,05, 0,2, 0,5, 2, 10, 50 і 100 мг/кг) (дослідження 02-182-0352, 03-0113-0349 і 03-0235-0349).

Виснаження було неповним при дозі 0,05 мг/кг і відносно короткочасним при дозах < 10 мг/кг. Ефекти виснаження В-клітин при введенні окрелізумабу у яванських макак були повністю оборотними при всіх досліджуваних схемах дозування.

- Довготривале дослідження багаторазових доз (дослідження 04-0192-0134) та дослідження відновлення лікування (дослідження 03-0114-0349) надали найширші дані подальшого спостереження щодо тривалості виснаження та відновлення В-клітин, оскільки зразки крові відбирали у тварин протягом тривалого періоду (приблизно 10,5 місяців від першої дози до некропсії). Тривалість виснаження периферичних клітин становила приблизно 3 місяці при дозах 50 і 100 мг/кг (× 2) (дослідження 03-0114-0349). Після відновлення лікування у дозі 100 мг/кг × 2 тривалість виснаження периферичних

	<p>клітин знову становила приблизно 3 місяці, попри те, що середня кількість В-клітин становила лише приблизно 35% від вихідних значень на момент відновлення лікування.</p> <p>- Виснаження В-клітин у лімфатичних органах було високим, але не повним. Виснаження в селезінці та лімфатичних вузлах було дозозалежним; в кістковому мозку кореляції з дозою не спостерігалось. Виснаження також було нижчим у кістковому мозку (кількість В-клітин зменшилася приблизно у 2 рази у досліджуваних тварин у порівнянні з контрольними) у порівнянні з виснаженням у селезінці та лімфатичних вузлах (кількість В-клітин зменшилася у 5 та 30 разів відповідно) (дослідження 02-182-0352, 03-0113-0349, 03-0114-0349 та 04-0192-0134).</p> <p>- Для обґрунтування зміни процесу виробництва діючої окрелізумабу з версії 0.1 на версію 0.2 та для характеристики матеріалу версії 0.1 та версії 0.2 in vivo було проведено дослідження з безпеки, ФК та ФД на яванських макаках, що відповідає Належній лабораторній практиці (GLP), в якому профіль ФД матеріалу версії 0.2 оцінювали та порівнювали з профілем ФД матеріалу версії 0.1. Як матеріал версії 0.1, так і версії 0.2 ефективно виснажували В-клітини крові і показали подібні профілі ФД у яванських макак (дослідження 07-0171).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	Вторинні фармакодинамічні дослідження не проводилися.
3) фармакологія безпеки	<p>Спеціальні фармакологічні дослідження з безпеки застосування окрелізумабу п/ш не проводилися.</p> <p>Кінцеві точки фармакології безпеки оцінювали в рамках досліджень токсичності повторних доз окрелізумабу при в/в введенні. Не було виявлено змін у частоті дихання, частоті серцевих скорочень, температурі тіла, артеріальному тиску або ЕКГ, які можна було б пов'язати з введенням окрелізумабу в дозах до 100 мг/кг і протягом кожних 3 тижнів × 8 (22 тижні).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічних досліджень фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилось.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	<p>Для кількісного визначення концентрацій окрелізумабу в організмі мишей, щурів та яванських макак використовували методи ІФА (Звіт з валідації 4.2H7.2.AVR_1). ІФА (Звіт з валідації BA.MET.2H7.13.AVR_0) та електрохемилюмінесцентний аналіз (ECLA) (Звіти з валідації 4.2H7.4.AVR_1, 4.2H7.5.AVR_0) використовували для виявлення АЛЗ в організмі мишей лінії CD-1, щурів лінії Спрег-Доулі та яванських макак.</p> <p>Було розроблено та валідовано прямий антигенний ІФА для кількісного визначення окрелізумабу в сироватці крові дорослих яванських макак, сироватці щурів лінії Спрег-Доулі, сироватці мишей CD-1, сироватці крові новонароджених та плодів яванських макак, амніотичній рідині яванських макак та молоці яванських макак (Звіт з валідації 4.2H7.2.AVR_1).</p>
2) всмоктування	<p><i>Фармакокінетика окрелізумабу у мишей (дослідження 03-0155-0349)</i></p> <p>Фармакокінетику окрелізумабу визначали у самиць мишей. П'ятдесят чотири самки мишей лінії CD-1 були випадковим чином</p>

розподілені на три групи по 18 мишей у кожній. Мишам вводили разову в/в болюсну дозу 0,5, 5 або 50 мг/кг окрелізумабу. Зразки сироватки крові досліджували на наявність окрелізумабу та АЛЗ.

C_{\max} та площа під кривою «концентрація-час» від $\text{Time}=0$, екстрапольована до нескінченності (AUC_{inf}), були приблизно пропорційними дозі в діапазоні від 0,5 до 5 мг/кг і дещо меншими, ніж пропорційними дозі в діапазоні від 5 до 50 мг/кг. Сироватковий кліренс окрелізумабу становив приблизно 5,5 мл/добу/кг після в/в введення 0,5 або 5 мг/кг і приблизно 8,4 мл/добу/кг після введення дози 50 мг/кг. Частота утворення АЛЗ була мінімальною (у 3 зі 108 зразків), хоча рівень препарату в кровообігу у зразку може впливати на здатність аналізу виявляти АЛЗ.

Фармакокінетика окрелізумабу у щурів (дослідження 03-0157-0349)

Фармакокінетику окрелізумабу визначали у самців щурів. Шістьом тваринам з кожної групи вводили разову в/в болюсну дозу 0,5, 5 або 50 мг/кг.

Фармакокінетика окрелізумабу у щурів була лінійною у 100-кратному діапазоні досліджуваних доз. Цей результат узгоджується з відсутністю зв'язування окрелізумабу з CD20 у щурів.

C_{\max} та AUC_{inf} пропорційно зростали зі збільшенням дози від 0,5 до 50 мг/кг. CL був порівнянним у всіх групах доз (приблизно 8 мл/добу/кг). V_{ss} у всіх трьох групах доз (приблизно 92 мл/кг) приблизно у 2 рази перевищував об'єм сироватки крові щурів. Кінцеві значення $t_{1/2}$ (приблизно 8,7 дня) у трьох групах доз були подібними до таких для незв'язуючих моноклональних антитіл до IgG1. Частота утворення АЛЗ була мінімальною (у 3 з 86 досліджуваних зразків), хоча рівень препарату в кровообігу у зразку може впливати на здатність аналізу виявляти АЛЗ.

Двотижневе (без дотримання вимог GLP) дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки двох гуманізованих моноклональних антитіл 2H7 у яванських макак з 8-тижневим періодом відновлення (дослідження 02-182-0352)

Це дослідження проводилося з метою вивчення фармакологічної активності, фармакокінетики та безпеки окрелізумабу (у звіті про дослідження згадується як v.16 2H7) у яванських макак при введенні один раз на тиждень протягом 2 тижнів з 8-тижневим періодом відновлення. Трьом групам ($n = 4$ самці/група) вводили дві в/в болюсні дози (з інтервалом в 1 тиждень) будь-якого з наповнювачів: 0,05 мг/кг або 10 мг/кг окрелізумабу, а також оцінювали зміни в клінічних спостереженнях, масі тіла, споживанні їжі, гематології, проточній цитометрії, цитокинах, масі органів, макроскопічній та гістологічній патології та імуногістохімії. Загалом, по 2 самцям в кожній групі проводили некропсію у день 10 і по 2 самцям в кожній групі проводили некропсію у день 67 після періоду відновлення.

Окрелізумаб виводили настільки швидко при дозі 0,05 мг/кг ($\times 2$), що концентрації в сироватці крові швидко падали нижче мінімального звітного рівня. Через такий швидкий кліренс неможливо було визначити ФК параметри для окрелізумабу при цьому рівні дози.

При дозі 10 мг/кг ($\times 2$) CL та V_{ss} в середньому становили $10,3 \pm 1,28$ мл/добу/кг та $126 \pm 7,34$ мл/кг для окрелізумабу відповідно. Кінцевий $t_{1/2}$ становив $6,58 \pm 1,13$ дня.

Дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки rhuMAb 2H7 у яванських макак з 12-тижневим періодом відновлення (дослідження 03-0235-0349)

Це дослідження було розроблене для подальшого визначення та порівняння характеристик ФК/ФД окрелізумабу. Окрелізумаб вводили в дозах 0,2, 0,5 і 2 мг/кг двома введеннями з інтервалом в 1 тиждень (внутрішньовенно; $n = 4$ тварини/групу). Після введення останньої дози тварини перебували у 12-тижневому періоді відновлення.

Після першого в/в болюсного введення окрелізумабу в дозах 0,2, 0,5 та 2 мг/кг окрелізумаб демонстрував двофазну фармакокінетику в сироватці крові, з фазою швидкого розподілу та подальшою фазою повільного виведення. Однак після другої дози фаза виведення значно вкорочувалася в групах доз 0,5 і 2 мг/кг, ймовірно, за рахунок АЛЗ або рецептор-опосередкованого механізму кліренсу. Після двох в/в болюсних доз окрелізумабу C_{max} зростала пропорційно до дози у досліджуваному діапазоні доз (від 0,2 до 2 мг/кг). CL окрелізумабу знижувався зі збільшенням дози і був високоваріабельним, ймовірно, через присутність АЛЗ. У групі застосування 0,2 мг/кг ($\times 2$) CL становив 154 ± 122 мл/добу/кг і знижувався до $15,4 \pm 1,46$ мл/добу/кг у групі застосування 2 мг/кг ($\times 2$). Кінцевий $t_{1/2}$ після другої дози був коротким у всіх групах доз і становив від $0,981 \pm 1,22$ дня після дози 0,2 мг/кг ($\times 2$) до $1,73 \pm 0,192$ дня після дози 2 мг/кг ($\times 2$). Пікові концентрації після другої дози були дещо вищими, ніж після першої дози в усіх групах доз, з діапазоном накопичення C_{max} (RC_{max}) від 1,25 до 1,43.

V_{ss} ($88,4 \pm 42,1$ мл/кг) приблизно вдвічі перевищував фізіологічний об'єм сироватки крові при дозі 0,2 мг/кг ($\times 2$), але при дозах 0,5 і 2 мг/кг V_{ss} ($49,0 \pm 8,21$ і $39,8 \pm 6,76$ мл/кг відповідно) наближався до об'єму сироватки крові.

АЛЗ спостерігалися через 2–4 тижні після першої дози у групі 0,2 мг/кг. У групах доз 0,5 та 2 мг/кг у всіх тварин спостерігали АЛЗ через 2 тижні після першої дози.

Оцінка токсичності та токсикокінетики гуманізованих анти-CD20 антитіл (rhuMAb 2H7) при внутрішньовенному введенні яванським макакам (дослідження 03-0113-0349)

Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. пункт 4 (2) «Токсичність у разі повторних введень».

Для всіх рівнів доз окрелізумаб у сироватці крові виводився двофазно, з фазою швидкого розподілу з подальшою фазою тривалого виведення. Профілі «концентрація-час» для самиць і самців яванських макак були подібними при всіх рівнях доз. Фармакокінетика окрелізумабу виявилася нелінійною між рівнями доз 10 і 50 мг/кг (дві дози) і приблизно лінійною між рівнями доз 50 і 100 мг/кг (дві дози). Виявлення АЛЗ відбулося у 6 з 8 тварин у групі 10 мг/кг, 1 з 8 тварин у групі 50 мг/кг і 0 з 8 тварин у групі 100 мг/кг (до дня 28). Поява АЛЗ призвела до значно швидшого кліренсу у тих тварин з АЛЗ+, які отримували дозу 10 мг/кг ($\times 2$) (CL: 41,7 у порівнянні з 7,68 мл/добу/кг для АЛЗ+ та АЛЗ- тварин, відповідно).

Кліренс після двох доз по 50 і 100 мг/кг становив приблизно 8,7 мл/добу/кг. V_{ss} приблизно дорівнював фізіологічному об'єму сироватки крові у яванських макак на всіх трьох рівнях доз (46–67 мл/кг). Кінцевий $t_{1/2}$ при дозі 10 мг/кг ($\times 2$) був коротким (приблизно 2 дні), що, можливо, пов'язано зі швидким кліренсом, опосередкованим АЛЗ, а також В-клітинами.

Кінцевий $t_{1/2}$ після двох доз по 50 і 100 мг/кг становив приблизно 5 і 7 днів відповідно.

Оцінка токсичності та токсикокінетики відновлення застосування гуманізованих анти-CD20 антитіл (rhumaB 2H7) при внутрішньовенному введенні яванським макакам (дослідження 03-0114-0349)

Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. пункт 4 (2) «Токсичність у разі повторних введень».

Після введення двох в/в болюсних доз 10 мг/кг окреліумабу (з інтервалом у 2 тижні) сироватковий рівень окреліумабу демонстрував монофазну фармакокінетику, що, ймовірно, є результатом АЛЗ або виведення більшої частини препарату за допомогою мішень-опосередкованого механізму. Профіль монофазної фармакокінетики був добре описаний за допомогою однокамерної моделі. Концентрації окреліумабу в сироватці крові залишалися вище межі визначення протягом 2–4 тижнів після введення другої дози 10 мг/кг в/в. Після кожної дози 50 або 100 мг/кг в/в, концентрація окреліумабу в сироватці крові мала двофазну фармакокінетику, що характеризується фазою швидкого розподілу з наступною тривалою фазою виведення. Через чотирнадцять тижнів після введення другої дози 50 мг/кг концентрації окреліумабу в сироватці крові були низькими, але все ще визначалися у більшості тварин, попри те, що у всіх тварин у цей час виявлялися АЛЗ. У тварин, які отримували лікування двома циклами по 100 мг/кг окреліумабу (група 4), концентрації окреліумабу залишалися такими, які можна визначити, але близькими до межі кількісного визначення для більшості тварин у день 295 (24 тижні після введення останньої дози). Профілі «концентрація-час» окреліумабу в сироватці крові після введення 50 і 100 мг/кг були добре описані за допомогою двокомпаратментної ФК моделі.

Як і в попередньому дослідженні окреліумабу на яванських макаках (дослідження 03-0113-0349), не було виявлено різниці в профілях окреліумабу в сироватці крові між самцями та самицями, які отримували 100 мг/кг.

Після двох в/в введень 10 мг/кг окреліумабу (з інтервалом у 2 тижні), розрахований CL становив 12,5 мл/добу/кг, що більш ніж удвічі перевищувало розрахований CL для груп доз 50 і 100 мг/кг (приблизно 5 мл/добу/кг). Кінцевий $t_{1/2}$ після введення 50 і 100 мг/кг становив приблизно 8,5 і 11,4 дня відповідно. V_{ss} становив 34 мл/кг після введення 10 мг/кг і приблизно 65 мл/кг після введення 50 і 100 мг/кг.

Оцінка токсичності у разі повторних введень ($\times 4$) та токсикокінетики гуманізованих антитіл rhumaB 2H7 (PRO70769) при внутрішньовенному введенні яванським макакам (дослідження 03-0684-0134)

Про мету та дизайн цього дослідження див. пункт 4 (2) «Токсичність у разі повторних введень».

Після введення кожної дози окреліумабу у сироватці крові мав двофазну фармакокінетику, з фазою швидкого розподілу та подальшою фазою повільного виведення. Профілі «концентрація-час» при термінальній некропсії у день 26 були подібними між самцями та самицями при обох рівнях доз. Після чотирьох в/в доз окреліумабу (з інтервалом в 1 тиждень) AUC_{inf} збільшувалася пропорційно дозі в діапазоні від 50 до 100 мг/кг (приблизно у 2 рази). Середня C_{max} збільшувалася в 1,5 раза після першої дози (день 1) порівняно з останньою дозою (день 22).

Для обох доз окреліумабу V_{ss} приблизно вдвічі перевищував об'єм сироватки крові яванських макак. Кінцевий $t_{1/2}$ після четвертої дози збільшувався зі збільшенням дози і становив приблизно 14,8 і 20,5 днів для 50 і 100 мг/кг ($\times 4$ дози) відповідно. Цю різницю можна пояснити значеннями LTR концентрації окреліумабу в сироватці крові у 2 самиць під час відновлення у день 253 у групі застосування дози 50 мг/кг, що призвело до коротшого термінального профілю і коротшого $t_{1/2}$ (приблизно 11 днів). Не було виявлено жодних відмінностей у CL у рівноважному стані між 2 групами доз.

Також не було виявлено явних відмінностей між самцями та самицями у ФК параметрах в обох групах доз при термінальній некропсії.

У тварин, які отримували наповнювач, не було виявлено АЛЗ. АЛЗ не були виявлені до введення дози, за винятком 1 з 8 тварин у групі дози 100 мг/кг (0,981 одиниць титру). У двох з 8 тварин під час відновлення в кожній з груп доз 50 і 100 мг/кг було отримано позитивні результати на АЛЗ (в діапазоні від 0,906 до 1,73 одиниць титру); однак, як виявилось, присутність АЛЗ не впливала на ФК параметри. У решти тварин АЛЗ не було виявлено в будь-який час до дня 253 дослідження.

Оцінка токсичності у разі повторних введень (один раз на 3 тижні для 8 доз) та токсикокінетики rhuMAb 2H7 (PRO70769) при внутрішньовенному введенні яванським макакам з 23-тижневим періодом відновлення (дослідження 04-0192-0134)

Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. пункт 4 (2) «Токсичність у разі повторних введень».

Після введення восьми в/в болюсних доз 50 і 100 мг/кг окреліумабу (кожні 3 тижні) яванським макакам, сироватковий рівень окреліумабу мав двофазну фармакокінетику, з фазою швидкого розподілу та подальшою фазою повільного виведення. Профілі «концентрація-час» у самиць і самців при термінальній некропсії у день 148 були подібними при обох рівнях доз. Токсикокінетика окреліумабу зростала пропорційно дозі між дозами 50 і 100 мг/кг. При дозі 100 мг/кг кліренс у рівноважному стані (CL_{ss}) становив приблизно 4,90 мл/добу/кг, V_{ss} (92,6 мл/кг) приблизно вдвічі перевищував об'єм сироватки крові яванських макак, а $t_{1/2}$ після введення останньої дози становив приблизно 14 днів. Параметри ТК оцінювали лише для тварин з відповідними даними; кінцеві $t_{1/2}$, CL_{ss} та V_{ss} не оцінювали для тварин, які отримували дозу 50 мг/кг, оскільки у них не було даних про фазу відновлення, і тому оцінювали

лише площу під кривою «концентрація-час» від часу Time=0 до часу останньої вимірюваної концентрації.

У тварин, які отримували наповнювач окреліумабу, не було виявлено АЛЗ. У жодній групі тварин не було виявлено АЛЗ при визначенні до введення дози. У однієї тварини в групі 2 (50 мг/кг) були виявлені позитивні титри АЛЗ 1,43 та 1,44 на у день 21 та 42 дослідження відповідно. Крім того, в 1 тварини в групі 3 (100 мг/кг) було отримано позитивний результат на АЛЗ у день 21. Однак наявність АЛЗ у цих тварин не мала очевидного впливу на концентрацію окреліумабу в сироватці крові. У всіх інших тварин АЛЗ не були виявлені в будь-який час перед введенням дози до дня 314 дослідження.

У 4-тижневому дослідженні порівняння клонів (дослідження 07-0171) не було виявлено суттєвих відмінностей у ФК параметрах (AUC або C_{max}) після в/в введення двох доз 50 мг/кг оригінального матеріалу окреліумабу (Клон 33) у порівнянні з матеріалом окреліумабу 2006 (Клон 24-635) при введенні з інтервалом 2 тижні.

9-тижневе дослідження фертильності самців при внутрішньовенному введенні у яванських макак з 16-тижневою фазою відновлення (дослідження 12-0524)

Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. п. 5 «Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток».

Середні профілі «концентрація-час» показали, що експозиція окреліумабу зростала зі збільшенням рівня дози від 15/20 (досліджувана доза [ДД]/навантажувальна доза [НД]) до 75/100 мг/кг. Збільшення середніх значень C_{max} та AUC після НД загалом було пропорційним дозі та дещо меншим пропорційно дозі, ніж після останньої дози. Середні профілі «концентрація-час» та середня залишкова концентрація у сироватці крові свідчать про те, що рівноважний стан, можливо, не був досягнутий протягом 9-тижневого інтервалу.

АЛЗ до окреліумабу не були виявлені у жодної тварини в групах 1 (контроль) або 3 (75/100 мг/кг) і були виявлені лише у 1 з 8 мавп у групі 2 (15/20 мг/кг). Загалом, ця 1 тварина, у якої були виявлені АЛЗ, мала нижчу експозицію окреліумабу в сироватці крові, ніж тварини, у яких не було виявлено АЛЗ.

Токсичність для фертильності у самиць яванських макак (дослідження 12-0525)

Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. п. 5 «Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток».

Експозиція окреліумабу зростала зі збільшенням рівня дози з 15/20 до 75/100 мг/кг у самиць яванських макак. Збільшення середніх значень C_{max} та AUC загалом було пропорційним дозі після введення навантажувальної та досліджуваної доз. Рівноважний стан було досягнуто до дня 65.

АЛЗ до окреліумабу не були виявлені у жодної тварини в групах 1 (контроль) або 3 (75/100 мг/кг) і були виявлені лише у 1 з 8 мавп у групі 2 (15/20 мг/кг). В 1 тварини в групі 2 АЛЗ було виявлено у день

І до введення препарату, а після введення препарату АЛЗ не було виявлено.

Оцінка впливу PRO70769 (rhUMAb 2H7) на розвиток ембріона та плода при щотижневому внутрішньовенному введенні вагітним яванським макакам (дослідження 04-1272-1342)

Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. пункт 5 «Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: ембріотоксичність».

Середні концентрації окреліумабу в сироватці крові швидко зростали після початкового введення трьох навантажувальних доз протягом днів вагітності 20, 21 і 22 у вагітних яванських макак. Профілі «концентрація-час» між одним інтервалом дозування для груп 2 і 3 показали, що концентрація окреліумабу має двофазну фармакокінетику. C_{max} та AUC_{inf} для окреліумабу зростали приблизно пропорційно дозі між групами доз від 20 до 100 мг/кг (зростали приблизно в 4,5 раза для C_{max} та 4,7 раза для AUC_{inf}).

Для груп 2 і 3 V_{ss} становив 82,7 і 64,8 мл/кг відповідно, що перевищувало об'єм сироватки крові яванських макак. Кінцевий $t_{1/2}$ після введення останньої (сьомої) дози у тварин груп 2 і 3 становив приблизно 9 і 10 днів відповідно.

Під час кесаревого розтину вимірювали концентрації окреліумабу в сироватці крові плода та порівнювали їх з концентраціями окреліумабу в сироватці крові матері в одній і тій же тварини. До порівняння були включені лише вимірювані концентрації окреліумабу в сироватці крові, виявлені як у самиці, так і у плода між днями вагітності 100 і 103. У групі 2 співвідношення сироватки плода до сироватки матері було в межах 0,618–4,47 ($n=7$ тварин) із середнім значенням \pm СВ $1,29 \pm 1,41$. У групі 3 співвідношення сироватки крові плода до сироватки крові матері було в межах 0,495–0,789 ($n=7$ тварин) із середнім значенням \pm СВ $0,605 \pm 0,106$. Загалом, концентрації як в материнській сироватці, так і сироватці плода були високоваріабельними в період від 100 до 103 дня вагітності.

Концентрації окреліумабу також вимірювали в амніотичній рідині під час кесаревого розтину, в період від 100 до 103 дня вагітності, і порівнювали з концентраціями окреліумабу в материнській сироватці у тій же тварини в той же день. У тварин групи 1 не було виявлено жодних концентрацій окреліумабу, за винятком одного плода на у день вагітності 101, що, ймовірно, є результатом артефакту аналізу. Як і очікувалося, у всіх 11 тварин групи 20 мг/кг, а також групи 100 мг/кг в амніотичній рідині були виявлені концентрації окреліумабу, які можна було визначити. Концентрації окреліумабу в амніотичній рідині порівнювали з концентраціями окреліумабу в материнській сироватці у тих самих тварин у той самий день. У групі 2 співвідношення амніотичної рідини до материнської сироватки було в межах 0,0364–0,100 ($n=7$ тварин) із середнім значенням \pm СВ $0,0658 \pm 0,0247$. Так само співвідношення амніотичної рідини до материнської сироватки в групі 3 було в межах 0,0245–0,0881 ($n=7$ тварин) із середнім значенням \pm СВ $0,0421 \pm 0,0226$.

АЛЗ були виявлені лише у 2 тварин. По одній тварині з кожної групи 1 (наповнювач) та 2 (15/20 мг/кг) мали АЛЗ, що піддавалися

виявленню, в сироватці крові у день вагітності 102 та 20 відповідно. У жодної тварини з групи 3 не було виявлено реакції на АЛЗ. Оскільки межа розмежування аналізу була встановлена на рівні 5% позитивних результатів без застосування препарату-мішені, виявлення позитивної реакції у зразку наповнювача не було несподіваним. Присутність АЛЗ не впливала на концентрацію окреліумабу в сироватці крові. АЛЗ не були виявлені в сироватці крові плодів під час кесаревого розтину. Крім того, в амніотичній рідині з груп 1, 2 і 3 не було виявлено АЛЗ.

Оцінка впливу окреліумабу (rhuMAb 2H7) на пре- та постнатальний розвиток при щотижневому внутрішньовенному введенні вагітним яванським макакам (дослідження 06-1260)

Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. пункт 5 «Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: пренатальна і постнатальна токсичність».

Експозиція окреліумабу зростала зі збільшенням рівня дози з 15/20 до 75/100 мг/кг. Збільшення C_{max} та AUC_{22-29} загалом було пропорційним до дози.

Вплив окреліумабу на материнський організм (C_{max} та AUC_{22-29}) загалом пропорційно збільшувалася зі збільшенням дози. Рівноважний стан, як видається, досягався при застосуванні першої щотижневої досліджуваної дози у день 29 вагітності. У рівноважному стані середні пікові та мінімальні концентрації окреліумабу в сироватці крові становили 1050000 нг/мл та 396000 нг/мл для групи застосування 20 мг/кг відповідно; та 4350000 нг/мл та 1470000 нг/мл для групи 100 мг/кг відповідно.

Співвідношення концентрацій у новонароджених до концентрацій у матері в останній день застосування препарату та день періоду лактації (LPD)/день після пологів (DB) 90 і LPD/DB 180 становило від 0,0205 до 0,848 при рівні дози 15/20 мг/кг і від 0,0283 до 0,411 при рівні дози 75/100 мг/кг.

Як і очікувалося для антитіл, вимірювані рівні окреліумабу (приблизно 0,2% від рівноважних залишкових концентрацій) були виявлені в молоці протягом періоду лактації (LPD 25–28) у 73% тварин з групи застосування 20 мг/кг та у всіх 9 тварин з групи застосування 100 мг/кг.

Загалом у 1 з 30 материнських тварин та 1 з 20 новонароджених після введення окреліумабу в сироватці крові були виявлені АЛЗ, але це не вплинуло на концентрацію окреліумабу в сироватці крові.

Дослідження фармакокінетики, фармакодинаміки та місцевої переносимості rhuMAb 2H7 (PRO70769), що вводиться шляхом підшкірної ін'єкції яванським макакам у вигляді разової або розділеної дози (дослідження 05-0025-1466)

Це дослідження проводилося з метою оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки та місцевої переносимості окреліумабу при введенні яванським макакам у вигляді одноразової або розділеної підшкірної (п/ш) ін'єкції або одноразової в/в ін'єкції.

Яванським макакам вводили 155,3 мг окреліумабу в об'ємі 1 мл п/ш (група 2; n = 7 тварин/стать) або в/в (група 4; n = 3 тварини/стать). Тварини додаткової когорти (група 3; n = 3 тварини/стать) отримували дві окремі п/ш ін'єкції по 0,5 мл (загалом 155,3 мг).

	<p>Контрольні тварини (група 1; n = 7 тварин/стать) отримували дві окремі п/ш ін'єкції наповнювача (0,5 і 1 мл).</p> <p>Після в/в болюсного введення 155,3 мг окрелізумабу концентрації окрелізумабу в сироватці крові мали двофазну фармакокінетику, зі швидкою початковою фазою розподілу та подальшою фазою повільного виведення. Після п/ш введення однієї або двох доз профілі «концентрація-час» були загалом подібними. Середні профілі «концентрація-час» у самиць та самців були подібними в усіх трьох групах.</p> <p>Після одноразового в/в введення 155,3 мг окрелізумабу (група 4) CL та V_{ss} становили 16,5 мл/добу та 253 мл відповідно. Період $t_{1/2}$ окрелізумабу становив 10,6 дня, що довше, ніж у групах п/ш введення. Після одноразового п/ш введення дози 155,3 мг окрелізумабу (група 2) середній час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) і i_{max} становили приблизно 2,4 дня і 274 мкг/мл відповідно, що було подібним до t_{max} (приблизно 2,3 дня) і C_{max} (241 мкг/мл) у групі 3 (розділена доза для п/ш введення). Період $t_{1/2}$, що становив приблизно 7,8 дня у групі 2, був довшим, ніж у групі 3 (приблизно 5,2 дня), через виключення кінцевих точок даних у тварин групи 3, які мали позитивний результат на АЛЗ.</p> <p>Біодоступність окрелізумабу після п/ш введення становила приблизно 28% і 30% для груп 2 і 3 відповідно.</p> <p>Дві тварини з групи 2 мали АЛЗ, які можна було виявити перед введенням. У групах 3 і 4 не було виявлено жодних АЛЗ перед введенням. Загалом, у сироватках крові 15 з 18 (83%) тварин у період відновлення після лікування окрелізумабом, були АЛЗ, що піддаються виявленню, частота яких становила 5 з 6 у групі 2, 6 з 6 у групі 3 та 4 з 6 у групі 4. Рівні АЛЗ у деяких тварин у період відновлення вплинули на концентрацію окрелізумабу в сироватці крові в термінальних часових точках, і тому параметри ФК були розраховані після виключення даних цих тварин.</p>
3) розподіл	<p><i>Розподіл ^{125}I-окрелізумабу в тканинах у нормальних мишей та на моделях лінії трансгенних мишей (дослідження 03-0431-0349)</i></p> <p>Розподіл ^{125}I-окрелізумабу в тканинах досліджували у нормальних мишей та на моделях лінії трансгенних мишей, яким трансфікували людський CD20 для експресії на мишачих В-клітинах. Результати свідчать про те, що значна кількість ^{125}I-окрелізумабу зв'язується з В-клітинами в системних лімфоїдних органах селезінки та мезентеріальних лімфатичних вузлах у трансгенних мишей з CD20. Для порівняння, у нормальних мишей рівень радіоактивності в плазмі крові був значно вищим, і виведення ^{125}I-окрелізумабу відбувалося повільніше, ніж у трансгенних мишей з CD20. Разом ці дані підтверджують той факт, що експресія CD20 на В-клітинах бере участь у розподілі і кліренсі окрелізумабу <i>in vivo</i>.</p> <p>Ці дані також можуть свідчити про те, що нелінійний кліренс окрелізумабу, який спостерігається у яванських макак, частково є результатом специфічного та насиченого зв'язування з CD20 на В-клітинах.</p> <p><i>ПЕТ-сканування біорозподілу мічених $Ci-64$ анти-CD20 2H7 варіантів (v511, v16) у яванських макак з виснаженими В-клітинами (дослідження 15-0538)</i></p>

	<p>Чотири яванські макаки (2 самці та 2 самки) отримували по 4 мг/кг ритуксимабу, щоб досягти повного, але транзиторного виснаження В-клітин у крові, з мінімальним виснаженням в органах.</p> <p>Через п'ять днів було проведено позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) за допомогою ін'єкції мічених Cu-64-DOТА анти-CD20 антитіл (1 яванська макака кожної статі отримувала v511, а інша — окрелізумаб). ПЕТ-зображення яванських макак, які отримували окрелізумаб, показали присутність міченого окрелізумабу в пулі крові та його розподіл в органах з високим вмістом В-клітин (наприклад, селезінка та лімфоїдні тканини). Ці дані підтверджують той факт, що експресія CD20 на В-клітинах бере участь у розподілі і кліренсі окрелізумабу <i>in vivo</i>.</p> <p><i>Візуалізація всього тіла та дозиметрія опромінення у нелюдиноподібних приматів при застосуванні [¹¹¹In] окрелізумабу (дослідження 14-3756)</i></p> <p>За допомогою візуалізації всього тіла яванських макак було оцінено вплив опромінення [¹¹¹In]окрелізумабу на людей.</p> <p>Поглинання та біорозподіл були такими ж, як і при застосуванні інших радіоактивно мічених анти-CD20 препаратів. Як міра впливу опромінення на весь організм, ефективна доза [¹¹¹In]окрелізумабу становила 0,16 мЗв/МБк. Такий рівень опромінення дозволяє проводити кілька ін'єкцій на рік пацієнтам з розсіяним склерозом.</p>
4) метаболізм	Відповідно до настанови S6 Міжнародної конференції з гармонізації (Настанова ICH 1997), офіційних досліджень метаболізму не проводилося.
5) виведення	Відповідно до настанов ICH S6, офіційних досліджень щодо виведення не проводилося.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися.
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p><i>Реакція на антитіла до лікарського засобу до окрелізумабу у яванських макак</i></p> <p>Поява АЛЗ була пов'язана зі збільшенням кліренсу окрелізумабу. Відповідно до наявності АЛЗ, що нейтралізують препарат, швидший кліренс окрелізумабу забезпечував відновлення В-клітин раніше, як можна було б очікувати при фармакологічній відповіді, пов'язаній з концентрацією препарату. Більша кількість АЛЗ спостерігалася при дозах окрелізумабу ≤10 мг/кг (× 2) у порівнянні з вищими дозами 50 і 100 мг/кг (× 2), (× 4) і (× 8). При застосуванні цих вищих доз кліренс окрелізумабу був повільнішим, а t_{1/2} — довшим.</p>
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Дослідження загальної токсичності у разі одноразового введення не проводилися.
2) Токсичність у разі повторних введень	<p><i>Двотижневе (без дотримання вимог GLP) дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки двох гуманізованих моноклональних антитіл 2H7 у яванських макак з 8-тижневим періодом відновлення (дослідження 02-182-0352)</i></p> <p>Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. пункт 3 «Фармакокінетика».</p> <p>Виснаження В-клітин периферичної крові (CD3-CD40⁺) спостерігалася у всіх тварин, які отримували окрелізумаб.</p>

Виснаження було майже повним і рівномірним при дозі 10 мг/кг, але лише частковим при низькій дозі (0,05 мг/кг). У тварин, які отримували окрелізумаб, спостерігалось помітне, але транзиторне зниження NK-клітин периферичної крові через 6 годин після введення дози, з частковим відновленням у наступні часові точки та поверненням до майже вихідних значень до дня 67. Спостерігалось транзиторне зниження Т-клітин через 6 годин, яке також спостерігалось в контрольній групі застосування наповнювача з відновленням через 24 години. За даними ІГХ при термінальній некропсії спостерігалось помітне і майже повне виснаження CD20⁺ В-клітин у селезінці та підщелепних лімфатичних вузлах (ЛВ), відповідно, при дозі 10 мг/кг; однак не спостерігалось виснаження В-клітин при дозі 0,05 мг/кг при термінальній або відновлювальній некропсії (день 67) і не спостерігалось виснаження при дозі 10 мг/кг при відновлювальній некропсії.

Загалом, не було виявлено жодних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням окрелізумабу, і всі пов'язані з ним зміни відповідали очікуваній фармакологічній активності анти-CD20-антитіл.

Оцінка токсичності та токсикокінетики гуманізованих анти-CD20 антитіл (rhUMAб 2H7) при внутрішньовенному введенні яванським макакам (дослідження 03-0113-0349)

Це дослідження проводилося з метою оцінки профілю безпеки окрелізумабу при введенні яванським макакам шляхом двох в/в ін'єкцій з інтервалом у 2 тижні та визначення оборотності ефектів через 12 тижнів після відновлення. Яванським макакам вводили дві дози окрелізумабу: 0, 10, 50 і 100 мг/кг/дозу; дози вводили з інтервалом у 2 тижні. Загалом для 4 тварин/стать/група проводили некропсію у день 29, а 2 тварини/стать/група (0 і 100 мг/кг) проводили некропсію у день 113 після періоду відновлення.

Окрелізумаб добре переносився у всіх досліджуваних дозах. У день 2 абсолютна кількість лімфоцитів, виміряна гематологічним методом, знизилася до 60–70% від вихідних значень; це зниження було зумовлене зменшенням кількості В-клітин (CD3⁺CD40⁺), оскільки за даними проточної цитометрії їхня кількість знизилася до 14–23% від вихідних значень. Через помітне зменшення кількості В-клітин перед введенням другої дози, після введення другої дози у день 15 спостерігалось обмежене додаткове зниження абсолютної кількості лімфоцитів, пов'язане з застосуванням препарату. У день 29 кількість В-клітин була виснажена до 5%, 3% та 2% від вихідних значень при застосуванні 10, 50 та 100 мг/кг відповідно. У день 113 кількість В-клітин периферичної крові відновилася в середньому до 19% від вихідного рівня в когорті пацієнтів, які отримували 100 мг/кг. За даними проточної цитометрії у день 29 кількість В-клітин знизилася до 38–53% у кістковому мозку, 2–14% у селезінці, 13–34% у пахвинних ЛВ та 5–21% у підщелепних ЛВ у порівнянні з контрольною когортою. Подібне виснаження В-клітин також підтверджується даними імуногістохімії (ІГХ). Мікроскопічні зміни станом на день 29 склалися з лімфоїдної фолікулярної атрофії в селезінці та ЛВ. Ці зміни були подібними на всіх трьох рівнях доз. Медикаментозне відкладення білка в гермінативних центрах ЛВ, ймовірно, було пов'язане з лімфоїдною фолікулярною атрофією. Станом на день 113 (когорта 100 мг/кг) спостерігалось часткове

відновлення В-клітин у лімфоїдних тканинах на рівні 76% у кістковому мозку, 25% у селезінці та 28–30% у ЛВ у порівнянні з контрольною групою, що узгоджується з результатами ІГХ, при цьому не було виявлено жодних мікроскопічних змін у лімфоїдних тканинах, пов'язаних з препаратом. Загалом, окрелізумаб добре переносився пацієнтами, не було виявлено жодних побічних ефектів. Результати, пов'язані із застосуванням препарату, обмежувалися фармакологічно опосередкованим зниженням кількості В-клітин та вторинними результатами, пов'язаними з виснаженням В-клітин.

Оцінка токсичності та токсикокінетики відновлення застосування гуманізованих анти-CD20 антитіл (rhUMAb 2H7) при внутрішньовенному введенні яванським макакам (дослідження 03-0114-0349)

Це дослідження проводилося з метою оцінки профілю безпеки окрелізумабу при введенні яванським макакам протягом двох циклів з інтервалом у 14 тижнів. У першому циклі тваринам вводили дві ін'єкції 0, 10, 50 або 100 мг/кг в/в болюсно з інтервалом у 2 тижні. Після 14-тижневого періоду відновлення, когорти 0, 50 і 100 мг/кг отримали другий цикл, що складався з двох в/в ін'єкцій з інтервалом у 2 тижні. У день 141 (перед другим циклом) для 2 тварин/стать/групу проводили некропсію при дозі 0, 50 і 100 мг/кг; і у день 296/297 (через 24 тижні після другого циклу) для 2 тварини/стать/групу проводили некропсію при дозі 0 і 100 мг/кг. Ще для 2 тварин/стать при дозі 100 мг/кг, які отримували лише один цикл, проводили некропсію у день 296/297. Оскільки в когорті 10 мг/кг (2 тварини/стать) експозиція препарату не підтримувалася постійно, частково через сильну відповідь на АЛЗ, ці тварини були виведені з дослідження у день 108.

Після першого циклу кількість В-клітин периферичної крові (CD3⁺CD40⁺) швидко знизилася до невизначуваного рівня в усіх когортах, а відновлення розпочалося на тижні 6 (10 мг/кг) та тижні 14 (50 і 100 мг/кг). Після другого циклу (тільки в когортах 50 і 100 мг/кг) спостерігалось майже повне відновлення В-клітин до тижня 43. Швидкість відновлення В-клітин була подібною для когорт, які отримували один або два цикли (оцінювали лише при дозі 100 мг/кг). На тижні 20 (через 2 тижні після циклу 2) спостерігалось послідовне зменшення кількості В-клітин у селезінці, ЛВ та псерових бляшках, виміряне за допомогою ІГХ, причому зменшення було найбільш помітним у селезінці. На момент завершення дослідження (тиждень 43) репопуляція лімфоїдних В-клітин була подібною до значень, виявлених у контрольних групах. За даними проточної цитометрії, середній вміст В-клітин у лімфоїдній тканині на тижні 20 знизився до 55%/52% (кістковий мозок), 0,5%/0,8% (селезінка) та 3%/3% (ЛВ) порівняно з контролем при застосуванні доз 50/100 мг/кг відповідно. Після відновлення (тиждень 43) показники були порівнянними з показниками контрольної групи. Мікроскопічні зміни станом на тиждень 21 склалися з лімфоїдної фолікулярної атрофії в селезінці та ЛВ. Ці зміни були подібними між когортами застосування доз 50 і 100 мг/кг, що свідчить про те, що для досягнення максимального фармакологічного ефекту достатньо 2 циклів по 50 мг/кг. Ці зміни були оборотними, оскільки подібної лімфоїдно-фолікулярної атрофії не було виявлено на тижні 43. Додаткові дані, пов'язані з

застосуванням препарату, на тижні 21 включали мінімальні або помірні мультифокальні та дифузні лімфоцитарні та плазмоцитарні клітинні інфільтрати в судинній оболонці та циліарному тілі очей у 2 самиць при введенні 50 мг/кг, 1 самиці при введенні 100 мг/кг та 1 самця при введенні 100 мг/кг. Токсикологічне та біологічне значення лімфоцитарних та плазмоцитарних клітинних інфільтратів в оці невідоме. Лімфоцитарні та плазмоцитарні інфільтрати очей не спостерігалися в жодному з інших токсикологічних досліджень, які проводилися при аналогічних рівнях доз.

Два цикли лікування окрелізумабом добре переносилися, а пов'язані з препаратом ефекти обмежувалися переважно очікуваною фармакологічною активністю, яка включала значне зниження кількості В-клітин периферичної крові та лімфоїдної тканини. Ефекти були оборотними і після одного або двох циклів швидкість відновлення В-клітин периферичної крові була подібною.

Оцінка токсичності у разі повторних введень ($\times 4$) та токсикокінетики гуманізованих антитіл rhuMAb 2H7 (PRO70769) при внутрішньовенному введенні яванським макакам (дослідження 03-0684-0134)

Це дослідження проводилося з метою оцінки профілю безпеки окрелізумабу при введенні яванським макакам шляхом чотирьох в/в ін'єкцій, що вводилися один раз на тиждень. Окрелізумаб вводили (4 тварини/стать/група) у дозах 0, 50 та 100 мг/кг/тиждень. Для половини тварин було проведено некропсію у день 28, а для решти — після 32-тижневого періоду відновлення.

У гематології спостерігалось зниження загальної кількості лімфоцитів при застосуванні 50 та 100 мг/кг у пацієнтів обох статей. За даними проточної цитометрії кількість В-клітин ($CD3^+CD40^+$) помітно знижувалася між у період від дня 8 до дня 28 у всіх когортах пацієнтів, які отримували окрелізумаб, у порівнянні з вихідним рівнем і контролем наповнювачем. Одночасно зі зменшенням кількості В-клітин відносні середні відсотки $CD3^+CD40^+$, $CD3^+CD4^+$ та $CD3^+CD8^+$ Т-лімфоцитів були дещо підвищені у всіх когортах у дні 8–28 у порівнянні з рівнями перед введенням препарату. Середня кількість НК-клітин у всіх когортах була подібною до показників до введення препарату у дні 8–28.

Гістологічно у тварин з груп 50 і 100 мг/кг при термінальній некропсії було виявлено виражену та від незначної до дуже незначної лімфоїдної фолікулярної атрофії в селезінці та ЛВ, відповідно. Лімфоїдна фолікулярна атрофія, що спостерігалася в селезінці та ЛВ, була імуногістохімічно ідентифікована як виснаження В-клітин. Крім того, проточний цитометричний аналіз тканин показав, що кількість $CD3^+CD40^+$ В-клітини була знижена в селезінці та ЛВ. Після 32-тижневого періоду відновлення кількість В-клітин у периферичній крові та тканинах, включно з селезінкою та ЛВ, частково або повністю відновилася до рівня контрольної групи, що збігалось з виведенням окрелізумабу з кровообігу.

Хронічне запалення підшкірної клітковини (п/ш), від дуже незначного до вираженого п/ш крововиливу, а також від дуже незначної до незначної дегенерації та регенерації м'язових волокон спостерігалися в місцях ін'єкцій в області голови та підшкірної вени і були подібними за характером та ступенем тяжкості до тих, що

очікувалися при венепункції, і не вважалися пов'язаними з лікуванням окрелізумабом.

Загалом, не було виявлено жодних побічних ефектів, безпосередньо пов'язаних із застосуванням окрелізумабу, який щотижня вводили самцям і самицям яванських макак протягом 4 тижнів у дозі 50 або 100 мг/кг/тиждень. Виснаження В-клітин і пов'язані з ним зміни були пов'язані з фармакологічною дією препарату. Ці ефекти були оборотними після припинення введення препарату.

Оцінка токсичності у разі повторних введень (один раз на 3 тижні для 8 доз) та токсикокінетики rhuMAb 2H7 (PRO70769) при внутрішньовенному введенні яванським макакам з 23-тижневим періодом відновлення (дослідження 04-0192-0134)

Це дослідження проводилося з метою оцінки профілю безпеки окрелізумабу при введенні яванським макакам у вигляді восьми в/в болюсних доз, кожна з яких вводили з інтервалом у 3 тижні. Яванські макаки отримували 0, 50 і 100 мг/кг/дозу, які вводили кожні 3 тижні, загалом 8 доз. Загалом для 4 тварин/стать/група було проведено некропсію у день 149, а за рештою 2 тваринами/стать/група (когорти застосування 0 та 100 мг/кг) спостерігали на предмет зворотності виснаження В-клітин периферичної крові протягом приблизно 23 тижнів (поки відновлення В-клітин не відбулося до >25% від вихідних значень).

Окрелізумаб добре переносився у всіх рівнях доз. З боку гематологічних показників спостерігалось значне зниження абсолютної кількості лімфоцитів у кількох часових точках при застосуванні обох рівнів доз. Одночасно з цим зниженням кількість В-клітин периферичної крові (CD3⁺CD40⁺) була виснажена після першої дози в обох групах доз і залишалася виснаженою на момент термінальної некропсії. У день 307 (відновлення) кількість В-клітин периферичної крові відновилася до 58% від вихідних значень при застосуванні дози 100 мг/кг. За даними проточної цитометрії в обох групах доз спостерігалось виснаження В-клітин у селезінці, ЛВ і, меншою мірою, кістковому мозку на момент термінального некрозу. При відновлювальній некропсії (день 315) відсоток В-клітин у тварин, які отримували окрелізумаб, був подібним до контрольних тварин, за винятком 1 тварини, у якої спостерігався нижчий відсоток В-клітин в обох ЛВ. Мікроскопічно при термінальній некропсії спостерігали лімфоїдну фолікулярну атрофію в пахвинних, підщелепних і мезентеріальних ЛВ та селезінці, а також еритроїдну гіперцелюлярність стерального кісткового мозку при обох рівнях доз. За даними ІГХ при термінальній некропсії відзначалося повне виснаження CD20⁺ В-клітин у зрізах селезінки та підщелепних ЛВ. Після 23-тижневого періоду відновлення (100 мг/кг) гістологічно нормальні CD20⁺ В-клітинні фолікули були присутні в обох органах. У деяких тварин, які отримували лікування окрелізумабом (обидві статі; обидва рівні доз), спостерігалось незначне або помірне зниження маси циркулюючих еритроцитів із супутнім еритропоезом. Зниження маси циркулюючих еритроцитів вважалось пов'язаним із застосуванням окрелізумабу.

Загалом, окрелізумаб добре переносився на всіх рівнях доз без побічних ефектів. Спостережуване зменшення кількості В-клітин та пов'язані з цим зміни пояснювалися фармакологічною дією

	<p>препарату. Ці ефекти були оборотними після припинення введення препарату.</p> <p><i>Окрелізумаб, клон 33, у порівнянні з клоном 24-635: чотиримісячне порівняння токсичності та ФК/ФД при внутрішньовенному введенні яванським макакам (GLP) (дослідження 07-0171)</i></p> <p>Це дослідження проводилося з метою порівняння профілів безпеки, ФК та ФД окрелізумабу, отриманого з нового клітинного клону (клон 24-635, представлений у 2006 р.), з профілями оригінального процесу (клон 33). П'ять самців яванських макак у кожній когорті отримували дві в/в дози (у дні 1 та 15) наповнювача або 50 мг/кг окрелізумабу, отриманого з клону 33 або клону 24-635. Три тварини з кожної когорти були піддані евтаназії у день 29, а решта 2 тварини з кожної когорти були піддані евтаназії після 134-денного періоду відновлення.</p> <p>Кінетика та ступінь зменшення та відновлення периферичних В-клітин, а також ступінь зменшення В-клітин у лімфоїдних тканинах є порівнянними між двома клонами. Загалом, профілі безпеки та очікуваний фармакологічний ефект обох досліджуваних препаратів, а саме виснаження В-клітин, були подібними для окрелізумабу, отриманого з обох клонів.</p>
3) Генотоксичність: in vitro	Згідно з чинною настановою ICH S6 (R1) «Доклінічна оцінка безпеки лікарських засобів біотехнологічного походження» (1997 та 2011 рр.), дослідження генотоксичності не проводились.
In vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) Канцерогенність:	Дослідження канцерогенності з використанням окрелізумабу не проводилися. Відповідно до чинної настанови ICH S6 (R1) (1997 та 2011 рр.), в якій зазначено, що стандартні біодослідження канцерогенності загалом вважаються недоречними для лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій, дослідження канцерогенності не планується.
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Спеціальних досліджень репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства при застосуванні окрелізумабу п/ш не проводилося.</p> <p>Потенціал репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства при застосуванні окрелізумабу в/в вивчався у спеціальних та всебічних дослідженнях.</p>

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток

9-тижневє дослідження фертильності самців при внутрішньовенному введенні окрелізумабу у яванських макак із 16-тижневою фазою відновлення (дослідження 12-0524)

Метою цього дослідження було оцінити вплив окрелізумабу на сперматогенез та кінцеві точки фертильності самців у яванських макак.

Окрелізумаб вводили 24 статевозрілим яванським макакам (8/рівень дози) у дозах 0, 20 або 100 мг/кг внутрішньовенно один раз на тиждень протягом 8 тижнів (загалом 9 доз) після навантажувальної дози 3 дні поспіль. Після введення дози наступав період відновлення тривалістю 16 тижнів (3/рівень дози).

Усі тварини дожили до запланованої некропсії. Не було виявлено послідовного або дозозалежного впливу введення окрелізумабу на масу тіла, фізичне та неврологічне обстеження, клінічну хімію, гематологію, коагуляцію або масу органів. За допомогою імунофенотипування було виявлено чіткий фармакологічний вплив окрелізумабу на кількість CD3⁺CD40⁺ В-клітин в обох групах дозування, який зберігався протягом фази відновлення з частковим відновленням при дозі 20 мг/кг/тиждень.

Не спостерігалось жодного впливу окрелізумабу на такі кінцеві точки чоловічої репродуктивної системи: розмір ячочок, оцінка сперми (маса еякуляту, кількість сперматозоїдів, рухливість і морфологія сперматозоїдів), рухливість сперматозоїдів у придатках ячочок або сперматогенну прогресію.

Не було отримано послідовних макроскопічних або гістопатологічних доказів токсичності для органів-мішеней, пов'язаних із застосуванням окрелізумабу. На основі цих спостережень NOAEL вважалася високим рівнем дози 100 мг/кг/тиждень.

Дослідження впливу окрелізумабу, що вводиться шляхом внутрішньовенної ін'єкції, на фертильність самиць яванських макак (сегмент I) (дослідження 12-0525)

Метою цього дослідження було оцінити потенційну репродуктивну токсичність окрелізумабу після в/в введення статевозрілим самицям яванських макак протягом трьох послідовних менструальних циклів. Окрелізумаб вводили 24 самицям яванських макак (8/рівень дози) у дозах 0, 20 або 100 мг/кг внутрішньовенно один раз на тиждень протягом трьох менструальних циклів або очікуваної тривалості трьох циклів (тобто максимум 105 днів) з наступними трьома менструальними циклами відновлення для оцінки оборотності (навантажувальна доза 3 дні поспіль: дні 2–4).

Усі тварини дожили до запланованої некропсії. Не було виявлено послідовного або дозозалежного впливу на клінічні ознаки, масу тіла, споживання їжі, клінічну хімію, гематологію, коагуляцію та масу органів, хоча в одній тварини, яка отримувала низьку дозу, було зареєстровано збільшення маси селезінки. В обох когортах тварин, яким вводили препарат, спостерігалось чітке фармакологічне зниження рівня CD40⁺ В-клітин периферичної крові, що визначалося за допомогою імунофенотипування, яке зберігалось протягом усього періоду відновлення.

Не спостерігалось жодного впливу окрелізумабу на менструальний цикл, оцінений за тривалістю та регулярністю. Не було отримано

	<p>послідовних макроскопічних або гістопатологічних доказів токсичності для органів-мішеней, пов'язаних із застосуванням окрелізумабу. У репродуктивних тканинах самиць не було виявлено жодних змін, пов'язаних із застосуванням окрелізумабу. Мікроскопічні зміни в цих тканинах відповідали побічним змінам, які зазвичай спостерігаються у цього виду тварин.</p> <p>Мікроскопічні результати, пов'язані з окрелізумабом, включали гіпоцелюлярність лімфоїдних фолікулів у селезінці та ЛВ. Гіпоцелюлярність лімфоїдних фолікулів була присутня у підщелепних ЛВ 2 тварин, які отримували низькі та 5 — високі дози, в мезентеріальних ЛВ 4 самиць, які отримували низькі та 8 — високі дози, та в селезінці 6 тварин, які отримували низькі та 8 — високі дози. Вважається, що ці дані свідчать про фармакологічний ефект, зумовлений знаходженням мішені на В-клітинах. При відновлювальній некропсії у 1 самиці, яка отримувала низьку дозу, була виявлена карцинома порожнини носа, що сягала від кінчика носа до орбіти у правій носовій порожнині. Клінічні ознаки, пов'язані з цією знахідкою, проявлялися з дня 164 дослідження (через 50 днів періоду відновлення) і включали прогресуюче термінальне дихання; нестійке, шумне дихання; аномальні рухи очей; сльозотечу; набряк правого ока або правої нижньої повіки; виділення з носа; та ознаки стресу. Оскільки це було поширене епітеліальне новоутворення в одній тварини, яка отримувала низьку дозу, і з огляду на відсутність аномальних проліферативних ознак у будь-яких інших тварин у цьому дослідженні, цей результат був розцінений як випадковий і не вважався пов'язаним з досліджуванним препаратом. Крім того, не було виявлено жодних ознак гіперпластичних або злоякісних уражень у жодної макаки з інших досліджень з безпеки, проведених із застосуванням окрелізумабу. На основі цих спостережень NOAEL вважалася високим рівнем дози 100 мг/кг/тиждень.</p>
ембріотоксичність	<p><i>Оцінка впливу PRO70769 (rhUMAb 2H7) на розвиток ембріона та плода при щотижневому внутрішньовенному введенні вагітним яванським макакам (дослідження 04-1272-1342)</i></p> <p>Дослідження з оцінки впливу внутрішньоутробної експозиції окрелізумабу на ембріональний розвиток плода було проведено на яванських макаках. Окрелізумаб або наповнювач вводили внутрішньовенно вагітним яванським макакам (12 тварин/група) у групах доз 0 (контроль), 15/20 (НД/ДД) та 75/100 мг/кг (групи 1, 2 та 3, відповідно). Вагітні тварини отримували НД у дні вагітності 20, 21 і 22, а потім отримували ДД один раз на тиждень у дні вагітності 29, 36, 43 і 50. Вагітність переривали у дні вагітності 100–103 шляхом кесаревого розтину і забирали плоди.</p> <p>У материнських тварин під час дослідження не спостерігалось летальних випадків у самиць, а також не було виявлено жодного пов'язаного з окрелізумабом впливу на клінічні спостереження, збереження вагітності (тобто частоту переривання вагітності або внутрішньоутробної загибелі плода), споживання їжі, масу тіла або біохімічні показники сироватки крові у жодної тварини протягом усього періоду дослідження. У гематологічних показниках материнського організму було відзначено незначне зниження</p>

	<p>загальної кількості лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів у групах 15/20 та 75/100 мг/кг у день вагітності 51 (наприкінці періоду дозування). Ці зміни зникали станом на день вагітності 75 і надалі. Аналіз методом проточної цитометрії показав, що виснаження В-клітин периферичної крові було майже повним у самиць.</p> <p>У плодів не спостерігалось жодного впливу на життєздатність плода, масу плода, масу плаценти, зовнішні параметри вимірювання, масу органів або зовнішні дані, плацентарні параметри, внутрішні органи та скелетні показники. Гістопатологічний аналіз органів плода показав дуже незначне або незначне зменшення площі білої пульпи селезінки у деяких тварин у групах 15/20 та 75/100 мг/кг. ІГХ аналіз органів плода показав зменшення кількості В-клітин у селезінці плода, а також у підщелепних та мезентеріальних ЛВ у групах 15/20 та 75/100 мг/кг, що узгоджується з очікуваною фармакологією.</p> <p>Очікувані фармакологічні ефекти окрелізумабу проявлялися у вигляді зменшення кількості В-клітин у периферичній крові. Відносний відсоток В-клітин у матерів у групах 15/20 та 75/100 мг/кг продемонстрував помітне зниження (приблизно до 5% від вихідного рівня) у день вагітності 51 і залишався на низькому рівні до моменту кесаревого розтину. Абсолютна кількість В-клітин у матері відображала тенденції, що спостерігалися з відносними відсотковими значеннями. Відсоткове та абсолютне число В-клітин у зразках крові плода в групах 15/20 та 75/100 мг/кг (1,21–2,33% та від 0,03 до $0,07 \times 10^3/\text{мкл}$) також було значно нижчим, ніж у контролі (15,85% та $0,45 \times 10^3/\text{мкл}$). Через виснаження В-клітин відсоток загальних Т-клітин у самиць збільшився після введення досліджуваного препарату як у групах 15/20, так і в групах 75/100 мг/кг. Обидві підгрупи $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ та $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ збільшилися пропорційно. Хоча відносний відсоток Т-клітин у матері збільшився після введення дози, абсолютна кількість Т-клітин залишалася близькою до вихідних значень. Не було відзначено жодних ефектів окрелізумабу на Т-клітини плода або на NK-клітини як матері, так і плода.</p> <p>Отже, не було отримано доказів токсичності для самиць, а також тератогенності або ембріотоксичності для плодів після трьох послідовних щоденних навантажувальних доз і чотирьох щотижневих досліджуваних доз окрелізумабу для яванських макак шляхом в/в введення у дозах до 75/100 мг/кг (НД/ДД). Очікувані фармакологічні ефекти спостерігалися як у самиць, так і у плодів.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p><i>Оцінка впливу окрелізумабу (rhUMAb 2H7) на пре- та постнатальний розвиток при щотижневому внутрішньовенному введенні вагітним яванським макакам (дослідження 06-1260)</i></p> <p>Дослідження перинатальної/постнатальної токсичності для внутрішньоутробного розвитку було проведено для оцінки потенційного впливу в/в введення окрелізумабу на вагітність, пологи та лактацію у самиць яванських макак, а також на виживання, ріст та постнатальний розвиток їхнього потомства. Самкам яванських макак (15 тварин/група) вводили окрелізумаб або наповнювач шляхом в/в ін'єкції один раз на день у навантажувальних дозах 0, 15 або 75 мг/кг у 20, 21 та 22 дні після спарювання, а потім один раз на тиждень у</p>

	<p>дозах 0, 20 або 100 мг/кг до дня 28 після пологів (приблизно 25 тижнів введення).</p> <p>Окрелізумаб добре переносився матерями яванських макак у всіх дозах. У материнських тварин не було виявлено жодних змін, пов'язаних з досліджуваним препаратом, у смертності, клінічних спостереженнях, споживанні їжі, масі тіла, пологах (коефіцієнт мертвонароджуваності), гематології, коагуляції або аналізі методом проточної цитометрії. Вплив окрелізумабу не мав абортивного ефекту, оскільки частота ембріональних втрат у групах, які отримували окрелізумаб (6,7–20,0%), була в межах історичного контрольного діапазону випробувальної лабораторії, і не було статистичної значущості у співвідношенні ембріональних втрат між контрольною групою (2/15) та групами, які отримували окрелізумаб (1/15 та 3/15 у низькій та високій дозі відповідно). У новонароджених не було виявлено жодних змін, пов'язаних з досліджуваним препаратом, у клінічних спостереженнях, виживанні, збільшенні маси тіла, параметрах функціонального та морфологічного розвитку або коагуляції приблизно до 7 місяців після народження.</p> <p>Не було виявлено жодного пов'язаного з окрелізумабом впливу на тривалість вагітності.</p> <p>Отже, введення окрелізумабу вагітним яванським макакам призводило до характерного, стійкого виснаження В-клітин (CD3⁺CD40⁺) у периферичній крові, яке було майже повним у материнських тварин, і додатково призводило до значного зниження кількості В-клітин у периферичній крові новонароджених, що узгоджується з очікуваним фармакологічним ефектом окрелізумабу. Евтаназія була необхідна для 3 материнських тварин через стан агонії (1 у контрольній групі та по 1 у двох групах доз). Було проведено дві незаплановані некропсії новонароджених, які отримували 75/100 мг/кг, обидва з яких мали ознаки опортуністичних інфекцій. Зниження кількості лімфоцитів та рівня сироваткового глобуліну у материнських тварин та новонароджених у групах 15/20 та 75/100 мг/кг вважалося пов'язаним зі зниженням кількості В-клітин периферичної крові. У новонароджених у групах, які отримували лікування окрелізумабом, додатково спостерігалися гістологічні зміни, зокрема гломерулопатія, утворення лімфоїдних фолікулів у кістковому мозку (групи 15/20 і 75/100 мг/кг) та/або лімфоцитарне і плазмоцитарне запалення в нирках (тільки група 75/100 мг/кг).</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>У дослідженні імунотоксичності у ювенільних яванських макак (дослідження 15 3109) спостерігалось зниження гуморальної відповіді на первинне введення KLH (2 мг/кг) протягом 8 тижнів при всіх рівнях дози (0, 20 і 100 мг/кг/тиждень) і зниження відповіді на повторне введення KLH протягом 9-місячного періоду відновлення. Смертність та незапланована евтаназія у 1 самця при застосуванні 100 мг/кг у дні відновлення (RD) 78 та 148 відповідно. Результати імунофенотипування, клінічної патології та патологоанатомічного розтину обох тварин підтвердили наявність імуносупресії та погіршення фізичного стану. Конкретну причину смерті RD 78 встановити не вдалося. Стан агонії (RD 148) пояснюється системним запальним процесом, що відповідає інфекції, але збудник не був ідентифікований. Ці результати відповідали очікуваній</p>

	<p>фармакологічній реакції окрелізумабу (виснаження В-клітин, що призводить до імуносупресії) і були пов'язані з фактором експозиції на основі AUC, що приблизно в 6 разів перевищував клінічні експозиції при затвердженій в/в дозі 600 мг.</p> <p>Дослідження на нестатевозрілих тваринах із застосуванням препарату окрелізумабу п/ш не проводилися.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p><i>Дослідження фармакокінетики, фармакодинаміки та місцевої переносимості rHuMAb 2H7 (PRO70769), що вводиться шляхом підшкірної ін'єкції яванським макакам у вигляді разової або розділеної дози (дослідження 05-0025-1466)</i></p> <p>Про мету та деталі дизайну цього дослідження див. пункт 3 «Фармакокінетика».</p> <p>У когортах, які отримували окрелізумаб шляхом п/ш ін'єкції, у місцях ін'єкцій спостерігався набряк і почервоніння, причому вираженість і тривалість набряку корелювали з об'ємом введеного препарату. У макак, яким вводили 1 мл окрелізумабу (п/ш), набряк зазвичай зникав станом на день 8, тоді як при ін'єкціях 0,5 мл набряк зазвичай зникав станом на день 6. Почервоніння, пов'язане із запаленням, спостерігалось до дня 4 у деяких макак в обох групах, які отримували окрелізумаб (об'ємом 0,5 та 1 мл). Станом на день 8 у глибокому п/ш шарі біоптатів місця ін'єкції мікроскопічно спостерігався легкий або помірний мононуклеарний або макрофагальний інфільтрат, а на день 15 — мінімальний мононуклеарний/макрофагальний інфільтрат у глибокому п/ш шарі біоптатів місця ін'єкції у тварин, які отримували п/ш ін'єкції окрелізумабу в об'ємі 1 мл. Побічні реакції у місці ін'єкції обмежувалися когортами, які отримували п/ш введення; не повідомлялося про жодні побічні реакції у групі порівняння, яка отримувала в/в введення.</p> <p>ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВОЇ ПЕРЕНΟΣИМОСТІ ПРИ П/Ш ВВЕДЕННІ</p> <p><i>Дослідження токсичності протягом 72 годин після введення rHuMAb 2H7 у самців щурів лінії Спрег-Доулі після разової підшкірної ін'єкції (дослідження 06-0367)</i></p> <p>У цьому пілотному дослідженні щурів досліджували як потенційну модель для вивчення етіології запалення, що спостерігалось в біоптатах шкіри яванських макак, які отримували одноразову або розділену на дві частини дозу окрелізумабу 150 мг/мл у препараті, подібному до затвердженого препарату для в/в введення (дослідження 05-0025-1466).</p> <p>Самцям щурів лінії Спрег-Доулі (n = 5 у кожній групі) вводили наповнювач або окрелізумаб у дозі 150 мг/мл у вигляді п/ш ін'єкції 0,25 мл.</p> <p>Загалом запалення в шкірі щурів було більш локалізованим і тяжким, ніж зазвичай спостерігалось у яванських макак (дослідження 05-0025-1466); хоча в однієї макаки тяжкість і склад запалення були подібними до щурів. На основі цих спостережень було визначено, що щури є чутливою та відповідною моделлю для оцінки оптимізації лікарської форми окрелізумабу для п/ш введення.</p>

Дослідження токсичності протягом 72 годин після введення rHuMAb 2H7 у самців щурів лінії Спрег-Доулі після разової підшкірної ін'єкції (дослідження 06-0367 А, 06-0367 В, 06-0367 С та 06-0367 D)

Подальші дослідження з різними концентраціями (30–150 мг/мл) окреліумабу були додатково вивчені для оцінки тканинної реакції на п/ш введення препарату. Самцям щурів лінії Спрег-Доулі (n = 3/група) вводили одноразово 0,25 мл у вигляді п/ш ін'єкції у концентрації 30 мг/мл (дослідження 06 0367 С), 75 мг/мл (дослідження 06 0367 D), 100 мг/мл (дослідження 06 0367 В) або 150 мг/мл (дослідження 06 0367 А, 06 0367 В, 06 0367 С і 06 0367 D).

У цих дослідженнях макроскопічні ознаки набряку та почервоніння шкіри відповідали мікроскопічним ознакам помірного та тяжкого запалення. Шкірне запалення, пов'язане з в/ш введенням окреліумабу, зменшувалося зі зниженням концентрації окреліумабу. У той час як гістологічні ознаки запалення в місці ін'єкції були мінімальними при введенні 30 мг/мл окреліумабу, найтяжча запальна реакція була пов'язана з п/ш введенням 150 мг/мл окреліумабу.

72-годинне дослідження локальної переносимості одноразової підшкірної дози окреліумабу у самців щурів лінії Спрег-Доулі (дослідження 18-1377)

У цьому дослідженні оцінювали реакцію тканин на п/ш введення окреліумабу у запропонованій лікарській формі для п/ш введення у поєднанні з 1000 ОД/мл rHuPH20 (EDP). Щури (n = 3/дозова група) отримували одноразово 0,5 мл (загальний об'єм ін'єкції) п/ш дози окреліумабу (50, 75, 100 і 125 мг/мл) або препарат RITUXAN HYCELA® в якості препарату порівняння в контрольній групі.

Введення щурам разової п/ш дози окреліумабу 0,5 мл у запропонованій лікарській формі для п/ш введення з додаванням 1000 ОД/мл rHuPH20 (EDP) перед п/ш ін'єкцією щурам добре переносилося без ознак еритеми або набряку за шкалою Дрейза.

У місці п/ш введення через 72 години спостерігалось збільшення мікроскопічних ознак залежно від концентрації:

- Мононуклеарне запалення (спостерігалось у 1 з 3 щурів та 2 з 3 щурів, які отримували 120 мг/мл контрольного антитіла та 50 мг/мл окреліумабу відповідно).
- Змішане клітинне запалення (спостерігалось у 2 з 3 щурів, 3 з 3 щурів та 3 з 3 щурів, які отримували 75, 100 та 125 мг/мл окреліумабу відповідно).
- набряк (спостерігався у 2 з 3 щурів, 2 з 3 щурів та 3 з 3 щурів, які отримували 75, 100, 125 мг/мл окреліумабу відповідно).
- Фіброз (1 з 3 щурів, 1 з 3 щурів, які отримували 50 і 75 мг/мл окреліумабу відповідно) у місці п/ш введення через 72 години.

Хоча мікроскопічні ознаки запалення були присутні при всіх рівнях доз, частота виникнення при найнижчій введеній дозі (50 мг/мл) обмежувалася мінімальним мононуклеарним запаленням (2 з 3 щурів) і була порівнянною за характером і частотою виникнення з контрольним антитілом (1 з 3 щурів). З огляду на це, 50 мг/мл вважається NOAEL.

7-денне дослідження локальної переносимості одноразової підшкірної дози 2H7 SC у самців щурів лінії Спрег-Доулі, що

	<p><i>проводилося з дотриманням вимог належної лабораторної практики (дослідження 18-1665)</i></p> <p>Метою дослідження було оцінити локальну переносимість окрелізумабу, який вводили разом з гHuPH20 (EDP) (до ін'єкції), протягом 7-денного періоду після одноразового введення 0,5 мл п/ш у самців щурів лінії Спрег-Доулі.</p> <p>Щури отримували п/ш ін'єкцію 0,5 мл тільки наповнювача або наповнювача із запропонованою лікарською формою для п/ш 40 мг/мл окрелізумабу. Додаткова група порівняння отримувала ін'єкцію 0,5 мл препарату RITUXAN HYCELA®.</p> <p>Таким чином, щури добре переносили введення одноразових п/ш доз по 0,5 мл тільки наповнювача, наповнювача з 40 мг/мл окрелізумабу з гHuPH20 (EDP) або 120 мг/мл препарату RITUXAN HYCELA®. Мінімальні змішані клітинні інфільтрати в місцях п/ш ін'єкцій були зареєстровані в усіх групах, включно з групою, яка отримувала контрольний наповнювач з гHuPH20 (EDP); однак, у тварин, які отримували окрелізумаб з додаванням гHuPH20 (EDP), спостерігалася підвищена частота виникнення інфільтратів. На основі подібності гістологічних результатів, які не є несприятливими, між усіма групами лікування, NOAEL вважається 40 мг/мл.</p> <p><i>Дослідження підшкірної локальної толерантності одноразової дози у карликових свиней породи Геттінген (дослідження 18-1979)</i></p> <p>Метою цього дослідження було оцінити локальну переносимість окрелізумабу (40 мг/мл) у поєднанні з гHuPH20 (EDP) (перед ін'єкцією) протягом 7-денного періоду після одноразового введення 6 мл п/ш у самців карликових свиней породи Геттінген. Додаткова група отримувала 6 мл RITUXAN HYCELA® у вигляді п/ш ін'єкції (40 мг/мл) разом з гHuPH20 (EDP). Як для досліджуваних, так і для референтних препаратів об'єм дози становив 6 мл для всіх тварин і був розподілений на 2 місця ін'єкції в такий спосіб: 1,5 мл вводили за вухо, а решту об'єму — в ділянку живота (пахвинну або флангову ділянку).</p> <p>Мікроскопічні зміни, що полягають у дещо вищій частоті п/ш периваскулярного лімфоїдного інфільтрату та п/ш фіброплазії у місцях ін'єкцій, які отримували окрелізумаб, можуть бути пов'язані з введенням окрелізумабу, однак мікроскопічні зміни у місцях ін'єкцій не вважалися несприятливими.</p> <p>Загалом, введення препарату RITUXAN HYCELA® (препарату-порівняння) або окрелізумабу у поєднанні з гHuPH20 (EDP) у дозі 240 мг (40 мг/мл) добре переносилося, і ця концентрація дози вважалася NOAEL як для препарату RITUXAN HYCELA®, так і для окрелізумабу, що вводився у поєднанні з гHuPH20 (EDP).</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Спеціальні дослідження антигенності не проводилися.
імунотоксичність	Спеціальні дослідження імуногенності не проводилися. Дані щодо імуногенності наведені для всіх досліджень на макаках у загальних звітах про дослідження.
дослідження механізмів дії	Спеціальні механістичні токсикологічні дослідження не проводилися.

лікарська залежність	Спеціальних досліджень залежності не проводилося.
токсичність метаболітів	Спеціальних токсикологічних досліджень метаболітів препарату не проводилося.
токсичність домішок	Спеціальних токсикологічних досліджень щодо домішок лікарських засобів не проводилося.
інше	<p><i>Гемолітичний потенціал та сумісність з кров'ю rhuMAb 2H7 (дослідження 03-0236-0349)</i></p> <p>Було проведено дослідження <i>in vitro</i> для оцінки гемолітичного потенціалу окрелізумабу в цільній крові людини та яванських макак, а також сумісності окрелізумабу з сироваткою та плазмою крові людини та яванських макак. Окрелізумаб у концентраціях 1,0, 5,0 або 10 мг/мл не спричиняв гемолізу при змішуванні з рівним об'ємом цільної крові людини або яванських макак. Крім того, окрелізумаб у концентраціях 1,0, 5,0 або 10 мг/мл не спричиняв преципітації або коагуляції при змішуванні з рівними об'ємами сироватки або плазми крові людини або яванських макак.</p> <p><i>Перехресна реактивність PRO70769 з тканинами людини та яванських макак (дослідження 03-0216-0349)</i></p> <p>Було проведено дослідження з метою оцінки та визначення перехресної реактивності окрелізумабу при застосуванні до кріозрізів тканин людини та яванських макак <i>ex vivo</i>. Специфічне зв'язування окрелізумабу спостерігалось у В-клітинних ділянках лімфоїдних фолікулів організованих лімфоїдних тканин (наприклад, ЛВ, селезінки, мигдалин) та В-клітинних ділянках лімфоїдно-асоційованої тканини інших органів (наприклад, ШКТ, легені, підшлункова залоза) як у тканинах людини, так і яванських макак, а також у поодиноких клітинах тимуса (тільки у макак). Розподіл позитивних клітин лімфоїдних фолікулів був подібним як у тканинах людини, так і яванських макак, мічених 30,0 або 150,0 мкг/мл біотинільованого окрелізумабу. Забарвлення спостерігалось в кристаликах 1 або більше очей людини та яванських макак за обох концентрацій. Цей висновок, заснований на характері та розподілі, найбільше узгоджується з артефактом.</p> <p>Таким чином, окрелізумаб зв'язувався лише з CD20-експресуючими тканинами, а саме з В-клітинними ділянками лімфоїдних тканин; а антиген CD20 мав дуже обмежену картину розподілу, яка обмежувалася клітинами лімфоїдного походження.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Наявні доклінічні дані щодо в/в введення окрелізумабу та рекомбінантного препарату Hylenex® (гіалуронідаза людини), зокрема фармакологію, фармакокінетику та токсикологію, разом з наявними на сьогодні клінічними даними щодо в/в та п/ш введення підтримують подальше дослідження п/ш введення окрелізумабу у пацієнтів.</p> <p>Фармакологія окрелізумабу добре вивчена і характеризується вичерпним набором доклінічних даних, включно з серією досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> після в/в введення. У дослідженні 05-0025-1466 ступінь виснаження В-клітин був подібним у групах в/в та п/ш введення (у вигляді однієї або розділених доз).</p> <p>ФК властивості п/ш окрелізумабу були охарактеризовані у дослідженні безпеки п/ш застосування за участю яванських макак (дослідження 05-0025-1466). Системну експозицію окрелізумабу у</p>

Звіт про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ОКРЕВУС®
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження фази Ib з вивчення фармакокінетики, безпеки та переносимості підшкірного введення окреліумабу у пацієнтів з розсіяним склерозом. Номер протоколу: CN41144 (OCARINA I).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза Ib
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 12 серпня 2019 р. Дата припинення збору даних: 27 січня 2023 р. На момент завершення підготовки цього звіту про клінічне випробування (CSR) дослідження триває.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: приблизно 135 пацієнтів (група А: приблизно 105 пацієнтів, які до включення в дослідження отримували лікування окреліумабом в/в, і група В: приблизно 30 пацієнтів, які не отримували лікування окреліумабом [ТНП]). Фактична: 135 пацієнтів (група А: 88, група В: 47).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Фармакокінетика Первинна ціль при оцінці фармакокінетики (ФК) в цьому дослідженні — порівняти ФК профіль окреліумабу для п/ш введення з окреліумабом для в/в введення на основі аналізу таких кінцевих точок: - Концентрація окреліумабу в сироватці крові у встановлені моменти часу після одноразового введення п/ш шляхом визначення площі під кривою «концентрація-час» (AUC). - Концентрація окреліумабу в сироватці крові у встановлені моменти часу після одноразового в/в введення (тобто AUC). Безпека Ціль при оцінці безпечності в цьому дослідженні полягає в оцінці та порівнянні профілю безпеки та переносимості після застосування окреліумабу для п/ш введення з окреліумабом для в/в введення у дозі 600 мг у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС)

на основі аналізу таких кінцевих точок під час проведення дослідження:

- Частота та ступінь тяжкості небажаних явищ, при цьому тяжкість буде визначена за Загальними термінологічними критеріями небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 5.0 (NCI CTCAE 5.0).

- Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня.

- Зміни параметрів ЕКГ відносно вихідного рівня.

- Частота виникнення та ступінь тяжкості патологічних змін лабораторних показників від норми.

- Частота виникнення місцевого болю в місці ін'єкції та місцевої реакції в місці ін'єкції, оцінювана за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) та шкали оцінки локальних симптомів у місці ін'єкції.

Імуногенність

Мета вивчення імуногенності в цьому дослідженні — оцінити утворення антитіл до лікарського засобу (АЛЗ) до окреліумабу при п/ш та в/в введенні та утворення АЛЗ до рекомбінантної гіалуронідази людини PH20 (rHuPH20) на основі аналізу таких кінцевих точок:

- Частота утворення АЛЗ під час лікування протягом усього періоду дослідження в порівнянні з наявністю АЛЗ на вихідному рівні.

- Взаємозв'язок між статусом АЛЗ та фармакокінетикою і безпекою.

Пошукові клінічні результати

Пошукові результати, повідомлені пацієнтами (PRO), для цього дослідження полягають в оцінці переваг пацієнтів у виборі п/ш або в/в способу введення, а також досвіду пацієнта та місця введення п/ш або в/в на основі аналізу таких кінцевих точок під час проведення дослідження:

- Оцінка переваг пацієнтів у виборі п/ш або в/в способу введення, а саме:

- Оцінка задоволеності пацієнтом способом введення та досвіду лікування з використанням анкет для оцінки задоволеності терапією (TASQ): В/в інфузія та п/ш ін'єкція

- Частки пацієнтів, яка надала перевагу п/ш або в/в способу введення з використанням анкети для оцінки переваг пацієнтів (PRQ)

- Інформація щодо місцевих реакцій при виборі п/ш способу введення, а саме:

- Думка медичних працівників щодо економії часу при п/ш введенні окреліумабу в порівнянні з в/в введенням окреліумабу з використанням анкети для медичних працівників (HPQ).

- Думка медичних працівників щодо зручності п/ш введення окреліумабу в порівнянні з в/в введенням окреліумабу з використанням HPQ.

	<p>Пошукове дослідження біомаркерів</p> <p>Пошуковими цілями при оцінці біомаркерів для цього дослідження є виявлення та/або оцінка біомаркерів, які дозволяють передбачити відповідь організму на терапію окрелізумабом (тобто предиктивних біомаркерів), є ранніми маркерами ефективності лікування, вказують на прогресування захворювання до більш тяжкого ступеня (тобто прогностичних біомаркерів), можуть свідчити про активність окрелізумабу (тобто біомаркерів ФД) або можуть поглибити знання та розуміння особливостей захворювання на основі аналізу таких кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна кількості В-лімфоцитів у крові від вихідного рівня в обрані моменти часу після п/ш введення окрелізумабу, як біомаркера ФД, що є метою цього дослідження. - Зміна кількості В-лімфоцитів у крові від вихідного рівня в обрані моменти часу після в/в введення окрелізумабу. - Зв'язок між біомаркерами в крові, плазмі та сироватці крові та ФК або іншими кінцевими точками оцінки біомаркерів.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження CN41144 — це відкрите, багатоцентрове дослідження фази Ib для оцінки фармакокінетики, безпеки, переносимості та імуногенності окрелізумабу, який вводять шляхом підшкірної (п/ш) ін'єкції в порівнянні з окрелізумабом 600 мг при внутрішньовенному введенні пацієнтам з РС.</p> <p>Дослідження складається з фази підвищення дози з фазою подальшого продовження застосування дози. Пацієнтів, які відповідають критеріям відбору, включають у групу А, якщо вони раніше отримували лікування окрелізумабом, або до групи В, якщо вони не отримували лікування окрелізумабом.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідження CN41144 були включені дорослі пацієнти з рецидивуючим РС (РРС) або первинним прогресуючим РС (ППРС).</p> <p>Основні критерії включення були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вік 18–65 років включно на момент підписання Форми інформованої згоди. - Діагноз ППРС або РРС відповідно до переглянутих критеріїв Мак-Дональда 2017 року. - Бал за Розширеною шкалою оцінки статусу інвалідизації (EDSS) від 0 до 6,5 (включно) на момент скринінгу. - Відсутність рецидивів протягом 30 днів до скринінгового візиту. - Для фази підвищення дози для пацієнтів, які раніше отримували лікування окрелізумабом (група А): лікування окрелізумабом для в/в введення протягом щонайменше 1 року до скринінгу (тобто щонайменше дві дози окрелізумабу по 600 мг з інтервалом у 24 тижні). <p>Першу дозу окрелізумабу в цьому дослідженні вводили приблизно через 6 місяців (\pm 1 місяць) після попередньої (до дослідження) дози окрелізумабу (і її не можна було вводити</p>

	раніше, ніж через 5 місяців після останньої дози окреліумабу до початку дослідження).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Окреліумаб для п/ш введення <i>Лікарські форми</i> - Окреліумаб для п/ш введення 40 мг/мл для суміші та гHuPH20 (лікарський засіб Enhance® компанії Halozyme; ~1 10 0000 Од/мл) — дозований розчин, приготований у дослідницькому центрі. - Окреліумаб для п/ш введення (40 мг/мл), змішаний з гHuPH20 (1000 Од/мл)</p> <p><i>Схема застосування</i> Фаза підвищення дози: - Когорта A1/B1: разова доза окреліумабу для п/ш введення 40 мг (об'єм 1 мл) - Когорта A2/B2: разова доза окреліумабу для п/ш введення 200 мг (об'єм 5 мл) - Когорта A3/B3: разова доза окреліумабу для п/ш введення 600 мг (об'єм 15 мл) - Когорта A4/B4: разова доза окреліумабу для п/ш введення 1200 мг (об'єм 30 мл) - Когорта A5: разова доза препарату-кандидата для п/ш введення (окреліумаб для п/ш введення 1200 мг [об'єм 30 мл]) Після розгляду Комітетом з моніторингу безпеки (SMC) попередніх даних з ФК під час фази підвищення дози, дозу для останніх 6 пацієнтів, рандомізованих у когорті A5, було змінено на 920 мг окреліумабу (об'єм 23 мл). Фаза продовження застосування дози: - Усі пацієнти отримували дозу окреліумабу для п/ш введення, еквівалентну дозі 600 мг для в/в введення (дозу препарату-кандидата для п/ш введення 1200 мг або остаточну оптимальну дозу препарату для п/ш введення 920 мг після її підбору) кожні 24 тижні протягом періоду до 3 років.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Окреліумаб для в/в введення <i>Склад</i> Окреліумаб для в/в введення 30 мг/мл. <i>Схема застосування</i> - Когорта AA: пацієнти отримували 600 мг окреліумабу у вигляді в/в інфузії як першу дозу в цьому дослідженні. - Пацієнти, які отримували низьку дозу форми для п/ш введення (≤ 600 мг окреліумабу для п/ш введення; когорти A1–A3 та B1–B3) у фазі підвищення дози, отримували 600 мг окреліумабу для в/в введення через 3 місяці після першої п/ш ін'єкції, щоб забезпечити терапевтичний ефект, поки не буде підібрано дозу для п/ш введення для фази продовження застосування дози. «Компенсаторну дозу» 600 мг внутрішньовенно вводили у вигляді разової інфузії у когортах A1–A3 та у вигляді двох в/в інфузій по 300 мг з інтервалом 14 днів у когортах B1–B3.</p>
15. Супутня терапія	<i>Фаза підвищення дози</i>

Під час фази підвищення дози серед пацієнтів групи А:

- 88,6% (78 пацієнтів) отримували принаймні один супутній лікарський засіб.
- Найчастіше повідомлялося про такі класи супутніх лікарських засобів ($\geq 20\%$ пацієнтів):
 - Вакцини: 37,5% (33 пацієнти) — переважно вакцини проти COVID-19
 - Офтальмологічні засоби: 33,0% (29 пацієнтів)
 - Анальгетики: 33,0% (29 пацієнтів)
 - Антибактеріальні препарати для системного застосування: 22,7% (20 пацієнтів)
 - Препарати проти акне: 21,6% (19 пацієнтів)
 - Інші гінекологічні препарати: 21,6% (19 пацієнтів)
- Не було суттєвих відмінностей в супутніх лікарських засобах між пацієнтами в групі застосування OCR для п/ш введення та пацієнтами в групі OCR для в/в введення.

Під час фази підвищення дози серед пацієнтів групи В:

- 76,1% (35 пацієнтів) отримували принаймні один препарат, який вони отримували на вихідному рівні.
- Найчастіше повідомлялося про такі класи супутніх лікарських засобів ($\geq 20\%$ пацієнтів):
 - Анальгетики: 34,8% (16 пацієнтів)
 - Вакцини: 34,8% (16 пацієнти) — переважно вакцини проти COVID-19
 - Психолептики: 21,7% (10 пацієнтів)
- Не було суттєвих відмінностей між препаратами, які пацієнти отримували під час дослідження, в порівнянні з попередніми супутніми препаратами.

Серед пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу окреліумабу 1200 мг для п/ш введення:

- 91,2% (114 пацієнтів) отримували принаймні один супутній лікарський засіб.
- Найчастіше повідомлялося про такі класи супутніх лікарських засобів ($\geq 25\%$ пацієнтів):
 - Вакцини: 68,0% (85 пацієнтів) — з 202 отриманих доз вакцини всі, крім 9, були вакцинами проти COVID-19
 - Офтальмологічні засоби: 37,6% (47 пацієнтів)
 - Препарати проти акне: 35,2% (44 пацієнтів)
 - Анальгетики: 33,6% (42 пацієнтів)
 - Інші гінекологічні препарати: 31,2% (39 пацієнтів)
 - Антибактеріальні препарати для системного застосування: 29,6% (37 пацієнтів)
 - Протизапальні та протиревматичні препарати: 28,0% (35 пацієнтів)
 - Місцеві препарати для лікування болю в суглобах та м'язах: 28,0% (35 пацієнтів)
 - Психолептики: 27,2% (34 пацієнтів)
 - Інші дерматологічні препарати: 26,4% (33 пацієнтів)

	<ul style="list-style-type: none"> - Один пацієнт переніс заборонену супутню процедуру. Пацієнт отримував терапію стовбуровими клітинами для лікування РС і згодом був виключений з дослідження дослідником у зв'язку з недотриманням пацієнтом протоколу. Серед пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу окреліумабу 920 мг для п/ш введення: <ul style="list-style-type: none"> - 57,6% (68 пацієнтів) отримували принаймні один супутній лікарський засіб. - Найчастіше повідомлялося про такі класи супутніх лікарських засобів ($\geq 15\%$ пацієнтів): <ul style="list-style-type: none"> - Анальгетики: 21,2% (25 пацієнтів) - Офтальмологічні засоби: 19,5% (23 пацієнтів) - Антибактеріальні препарати для системного застосування: 16,9% (20 пацієнтів)
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність у цьому дослідженні не оцінювали.</p> <p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> - Концентрація окреліумабу в сироватці крові у встановлені моменти часу після одноразового п/ш введення шляхом визначення AUC. - Концентрація окреліумабу в сироватці крові у встановлені моменти часу після одноразового в/в введення (тобто AUC). <p>Пошукові клінічні результати</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінка переваг пацієнтів у виборі п/ш або в/в способу введення, а саме: <ul style="list-style-type: none"> Оцінка задоволеності пацієнтом способу введення та досвіду лікування з використанням TASQ: В/в інфузія та п/ш ін'єкція. - Частки пацієнтів, яка надала перевагу п/ш або в/в способу введення з використанням PRQ. - Інформація щодо місцевих реакцій при виборі п/ш способу введення, а саме: <ul style="list-style-type: none"> - Думка медичних працівників щодо економії часу при п/ш введенні окреліумабу в порівнянні з в/в введенням окреліумабу з використанням PRQ. - Думка медичних працівників щодо зручності п/ш введення окреліумабу в порівнянні з в/в введенням окреліумабу з використанням PRQ. <p>Пошукове дослідження біомаркерів</p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна кількості В-лімфоцитів у крові від вихідного рівня в обрані моменти часу після п/ш введення окреліумабу. - Зміна кількості В-лімфоцитів у крові від вихідного рівня в обрані моменти часу після в/в введення окреліумабу. - Зв'язок між біомаркерами в крові, плазмі та сироватці крові та ФК або іншими кінцевими точками оцінки біомаркерів.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Частота та ступінь тяжкості небажаних явищ, при цьому тяжкість буде визначена за Загальними термінологічними критеріями небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 5.0 (NCI CTCAE 5.0).

	<ul style="list-style-type: none"> - Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня. - Зміни параметрів ЕКГ відносно вихідного рівня. - Частота виникнення та ступінь тяжкості патологічних змін лабораторних показників від норми.
18. Статистичні методи	<p>Загальний розмір вибірки дослідження, що включав приблизно 135 пацієнтів (група А — 70 пацієнтів, які отримували окрелізумаб п/ш, та 35 пацієнтів, які отримували окрелізумаб в/в, і група В — 30 пацієнтів, які не отримували лікування окрелізумабом), був визначений емпірично.</p> <p>Наведено дані описового аналізу на основі вибірки для оцінки безпеки (SE).</p> <p>Аналіз даних ФК / ФД досліджень у поточному звіті не представлено. Результати представлено у звіті про аналіз популяційної ФК.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У групі А когорти (за початковою дозою) були обґрунтовано збалансовані з погляду вихідних демографічних показників. Медіанний вік пацієнтів становив 46,0 років (діапазон: 22–65). Більшість пацієнтів були жіночої статі (72,7%), не іспанського чи латиноамериканського походження (90,9%) та були представниками європеїдної раси (77,3%). Загальна середня маса тіла всіх пацієнтів групи А становила 92,0 кг (діапазон: 51,7–174,0). Демографічні характеристики були подібними між пацієнтами в групі застосування OCR для п/ш введення (тобто в когорті А5) і пацієнтами в групі OCR для в/в введення (тобто в когорті АА).</p> <p>У групі В когорти (за початковою дозою) були обґрунтовано збалансовані з погляду вихідних демографічних показників. Медіанний вік пацієнтів становив 39,5 років (діапазон: 21–63). Більшість пацієнтів були жіночої статі (63,0%), не іспанського чи латиноамериканського походження (87,0%) та були представниками європеїдної раси (87,0%). Загальна середня маса тіла всіх пацієнтів групи В становила 84,0 кг (діапазон: 44,9–141,0).</p>
20. Результати ефективності	<p>Ефективність у цьому дослідженні не оцінювали.</p> <p>Результати оцінки фармакокінетики Результати оцінки ФК представлено у звіті про аналіз популяційної ФК.</p> <p>Результати пошукового дослідження біомаркерів Застосування окрелізумабу п/ш та в/в забезпечувало підтримання виснаження пулу В-лімфоцитів однаковою мірою у пацієнтів, які раніше отримували окрелізумаб в/в. Лікування окрелізумабом п/ш призводило до стійкого виснаження пулу В-лімфоцитів у більшості пацієнтів, які раніше не отримували лікування окрелізумабом.</p> <p>Пошукові клінічні результати</p>

	<p>Результати TASQ показали, що пацієнти, які отримували окрелізумаб п/ш, були дуже задоволені загальною процедурою п/ш введення, а також зручністю і часом, необхідним для отримання лікування, і не відчували фізичних обмежень через побічні ефекти в місці введення.</p> <p>Результати PPQ показали, що 76,9% пацієнтів надали перевагу п/ш способу введення окрелізумабу, 10,3% — в/в, а 12,8% не надали жодних переваг. Більшість пацієнтів, які повідомили про свою перевагу, вказали, що рівень їхньої переваги був дуже сильним або достатньо сильним. 2 основними причинами переваги були «менше часу в лікарні» та «комфортніше під час введення».</p> <p>Результати HPQ показали, що більшість медичних працівників вважають, що використання окрелізумабу для п/ш введення замість окрелізумабу для в/в введення може заощадити 2 або більше годин при кожному введенні, а також що окрелізумаб для п/ш введення є зручнішим, ніж окрелізумаб для в/в введення.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Фаза підвищення дози</p> <p>Під час фази підвищення дози окрелізумаб для п/ш введення добре переносився при всіх досліджуваних рівнях доз. Не було зареєстровано випадків дозолімітуючої токсичності, значущих відхилень лабораторних показників від норми або інших значних проблем безпеки, які б перешкоджали підвищенню дози, як це визначено в протоколі. Ці дані підтверджують подальше вивчення препарату-кандидата для п/ш введення 1200 мг, а пізніше, на основі попередніх ФК даних, вибір остаточної оптимальної дози 920 мг препарату для п/ш введення для фази 3 дослідження CN42097.</p> <p>Основні результати щодо побічних явищ (ПЯ) під час фази підвищення дози:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у 83,0% пацієнтів групи А (73/88 пацієнтів) та 93,5% пацієнтів групи В (43/46 пацієнтів) виникло щонайменше одне ПЯ під час фази підвищення дози. В обох групах класом системи органів (SOC) з найвищою частотою виникнення ПЯ були загальні розлади та реакції в місці введення, переважно через реакції в місці ін'єкції. - Частка пацієнтів із принаймні одним ПЯ у групі застосування OCR для п/ш введення (88,6% [31 пацієнт]) була вищою, ніж у групі застосування OCR для в/в введення (71,4% [25 пацієнтів]). Ця різниця була зумовлена, насамперед, виникненням ПЯ у групі КСО «Загальні розлади та реакції в місці введення» (77,1% [27 пацієнтів] у групі застосування OCR для п/ш введення та 11,4% [4 пацієнти] у групі застосування OCR для в/в введення), які переважно включали явища, пов'язані з болем та реакціями в місці ін'єкції, специфічними для п/ш способу введення. - Більшість ПЯ були 1–2 ступеня. Про ПЯ 3 ступеня повідомлялося у 3,4% (3 пацієнти) в групі А і 8,7% (4 пацієнти) в групі В. У жодного пацієнта не було ПЯ 4 ступеня. У групі А

(когорта АА) зареєстровано один летальний випадок внаслідок серйозного ПЯ (СПЯ) 5 ступеня — інфаркту мозку.

- У двох пацієнтів (2,3%) у групі А та одного пацієнта (2,2%) у групі В виникло щонайменше одне СПЯ.

- У жодного пацієнта не виникло ПЯ, що призвело б до припинення лікування, зміни схеми інфузії чи ін'єкції окреліумабу або зміни схеми дозування окреліумабу.

- У чотирьох/88 пацієнтів (4,5%) у групі А (4/47 [8,5%], які отримували окреліумаб в/в) та в 1/46 пацієнтів (2,2%) у групі В (1/9 [11,1%], які отримували окреліумаб в/в) після введення окреліумабу в/в (в когорті АА або під час компенсаторного в/в введення) виникли інфузійні реакції (ІР), всі вони були несерйозними та мали ступінь 1 або 2.

- Загалом профіль безпеки був подібним у пацієнтів у групі застосування OCR для п/ш введення (когорта А5) та пацієнтів в групі застосування OCR для в/в введення (когорта АА).

Пацієнти, які отримали принаймні одну дозу окреліумабу 1200 мг для п/ш введення або 920 мг для п/ш введення

Один пацієнт помер внаслідок пневмонії, спричиненої COVID-19 (група А/когорта А5/окреліумаб 1200 мг для п/ш введення).

Про побічні явища, що становлять особливий інтерес (випадки потенційного медикаментозного ураження печінки або підозри на передачу збудника інфекції досліджуваним препаратом), не повідомлялося.

Основні результати щодо ПЯ серед пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу окреліумабу 1200 мг для п/ш введення:

- Окреліумаб для п/ш введення у дозі 1200 мг переносився добре.

- У 93,6% (117/125 пацієнтів) виникло щонайменше одне ПЯ. В обох групах КСО з найвищою частотою виникнення ПЯ були загальні розлади та реакції в місці введення, переважно через реакції в місці ін'єкції.

- Більшість ПЯ були 1–2 ступеня. У 22 пацієнтів (17,6%) були ПЯ 3 ступеня (найчастіше COVID-19 та пневмонія), у жодного пацієнта не було ПЯ 4 ступеня, а у 1 пацієнта (0,8%) була ПЯ 5 ступеня — пневмонія, спричинена COVID-19.

- У 12 пацієнтів (9,6%) повідомлялося про СПЯ. По 1 пацієнту (0,8%) мали СПЯ, що вимагало зміни дози або тимчасового припинення застосування препарату, а також СПЯ, що потребувало припинення лікування.

- В одного пацієнта (0,8%) виникло СПЯ 3 ступеня у вигляді рецидиву розсіяного склерозу, що призвело до скасування досліджуваного препарату.

- У жодного пацієнта не виникло ПЯ, що призвело до зміни способу введення окреліумабу. У 2,4% (3 пацієнти) виникли ПЯ, що призвели до зміни схеми дозування окреліумабу.

- Про місцеві реакції в місці введення (LIR) повідомлялося у 72,0% пацієнтів (90 пацієнтів). Найпоширенішими симптомами

LIR були еритема у місці введення, біль у місці введення, набряк у місці введення та утворення синців у місці введення. Усі LIR були несерйозними та мали ступінь 1 або 2. Частота виникнення LIR була найвищою при першій ін'єкції та нижчою при наступних ін'єкціях. Медіана часу до початку LIR становила приблизно 1 годину після закінчення ін'єкції. Усі LIR минали; більшість (60,5%) — протягом 3 днів від початку.

- Частота виникнення LIR після першої ін'єкції була вищою у групі В, ніж у групі А. Пацієнти групи В раніше не отримували лікування, тоді як пацієнти групи А раніше отримували окрелізумаб (хоч і шляхом в/в введення), а найвища частота реакцій, пов'язаних з введенням окрелізумабу, як відомо, виникає після введення пацієнту першої дози препарату.

- Про системні реакції на ін'єкцію (SIR) повідомлялося у 20,0% пацієнтів (25 пацієнтів). Найпоширенішими симптомами SIR були головний біль, припливи жару та тахікардія. Більшість SIR були 1 або 2 ступеня; в одного пацієнта були SIR 3 ступеня (після першої ін'єкції окрелізумабу 1200 мг п/ш, який до дослідження отримував лікування окрелізумабом в/в). Частота виникнення SIR була найвищою після першої п/ш ін'єкції з тенденцією до зниження частоти при наступних ін'єкціях. Медіана часу до початку SIR становила приблизно 6 годин після закінчення ін'єкції. Усі SIR минали; більшість (82,4%) — протягом 3 днів від початку.

Основні результати щодо ПЯ серед пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу окрелізумабу 920 мг п/ш:

- Окрелізумаб для п/ш введення у дозі 920 мг переносився добре.
- У 79,7% (94/118 пацієнтів) виникло щонайменше одне ПЯ. В обох групах КСО з найвищою частотою виникнення ПЯ були загальні розлади та реакції в місці введення, а найчастішим терміном переважного застосування (РТ) була реакція в місці ін'єкції.

- Частка пацієнтів з ПЯ 3 ступеня становила 8,5% (10 пацієнтів). Єдиним ПЯ 3 ступеня, що виникло більш ніж в 1 пацієнта, був COVID-19. У жодного з пацієнтів не було ПЯ 4 або 5 ступеня.

- У 3,4% (4 пацієнтів) виникло щонайменше одне СПЯ. У жодного пацієнта не виникло жодного СПЯ, яке дослідник вважав пов'язаним з лікуванням, або СПЯ, що призвело до припинення лікування. У 1 пацієнта (0,8%) виникло СПЯ папілярного раку щитоподібної залози, внаслідок чого було проведено зміну схему дозування окрелізумабу.

- В одного пацієнта (0,8%) виникло ПЯ 2 ступеня розсіяного склерозу (термін дослівно записаний дослідником: «погіршення перебігу розсіяного склерозу»), що призвело до скасування препарату.

- У жодного пацієнта не виникло ПЯ, що призвело до зміни способу введення окрелізумабу. У 3,4% (4 пацієнти) виникли ПЯ, що призвели до зміни схеми дозування окрелізумабу (ПЯ у

вигляді COVID-19 [2 пацієнти], атріовентрикулярна блокада першого ступеня [1 пацієнт] та папілярний рак щитоподібної залози [1 пацієнт]).

- Про LIR повідомлялося у 52,5% пацієнтів (62 пацієнти). Найпоширенішими симптомами LIR були біль у місці введення, еритема у місці введення та набряк у місці введення. Усі LIR були 1 або 2 ступеня. Загалом, частота виникнення LIR при ін'єкціях 1 та 2 окреліумабу 920 мг п/ш становила приблизно 30% у групі А та приблизно 50% у групі В. Медіана часу до виникнення LIR становила приблизно 1 годину після закінчення ін'єкції. Усі LIR минали; більшість (79,6%) — протягом 3 днів від початку.

- Про SIR повідомлялося в 11,0% пацієнтів (13 пацієнтів). Найпоширенішим симптомом SIR був головний біль. Усі SIR були несерйозними та мали ступінь 1 або 2. Частота SIR була низькою серед пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу окреліумабу 920 мг п/ш. Медіана часу до початку SIR становила 4 години після закінчення ін'єкції. Усі SIR минали або мали статус «видужання/зникнення» станом на дату завершення збору клінічних даних; більшість (76,9%) зникли впродовж 3 днів від початку.

- Частота як LIR, так і SIR була нижчою у пацієнтів, які отримували принаймні одну дозу окреліумабу 920 мг, у порівнянні з пацієнтами, які отримували принаймні одну дозу окреліумабу 1200 мг п/ш. Потенційними причинами цього може бути те, що пацієнти отримали меншу кількість ін'єкцій 920 мг у порівнянні з 1200 мг, або те, що окреліумаб 920 мг п/ш вводили пізніше в ході дослідження, коли загальний ризик виникнення ІР вже знизився.

Результати клініко-лабораторної оцінки:

- Не було виявлено жодних клінічно значущих тенденцій і не спостерігалось жодних достовірних відмінностей від відомого профілю окреліумабу для в/в введення у показниках клініко-лабораторних досліджень у пацієнтів, які отримували принаймні одну дозу окреліумабу для п/ш введення.

- Не спостерігалось клінічно значущих змін у порівнянні з вихідним рівнем для середніх або медіанних значень для будь-якого лабораторного показника.

- Найбільш вираженими патологічними змінами лабораторних показників були високий рівень нейтрофілів, загальний, абсолютний (40,5%; 51/126 пацієнтів); високий рівень нейтрофілів, загальний, відсотковий (16,7%; 5/30 пацієнтів); низький рівень лімфоцитів, абсолютний (15,9%; 20/126 пацієнтів); низький рівень лімфоцитів, відсотковий (40,0%; 12/30 пацієнтів); і високий загальний рівень лейкоцитів (13,7%; 18/131 пацієнт). У більшості пацієнтів ($\geq 85\%$ пацієнтів з патологічними відхиленнями від норми) виражені патологічні зміни

лабораторних показників були поодинокими, не були стійкими і не повторювалися.

- Підвищення рівня печінкових ферментів після вихідного рівня були такими (N = 131): високий рівень АЛТ (20,6%; 27 пацієнтів), високий рівень АСТ (11,5%; 15 пацієнтів) і високий рівень білірубіну (3,8%; 5 пацієнтів). Усі підвищення рівня печінкових ферментів після вихідного рівня були 1 ступеня, за винятком одного підвищення білірубіну 2 ступеня. У більшості випадків підвищення рівня печінкових ферментів були поодинокими, не були стійкими і не повторювалися, а також не потребували симптоматичного лікування або переривання лікування.

- У невеликої кількості пацієнтів спостерігалися відхилення від норми 3 або 4 ступеня за NCI CTCAE від вихідного рівня. Більшість цих відхилень були поодинокими, не були стійкими і не повторювалися.

Інші результати оцінки безпеки:

- Оцінка інших параметрів безпеки була зосереджена на пацієнтах, які отримували принаймні одну дозу окрелізумабу 1200 мг п/ш або 920 мг п/ш (групи А і В), а також когорти AA/A5 для оцінки основних фізіологічних показників.

- Жодних помітних або клінічно значущих змін у середніх значеннях основних фізіологічних показників у порівнянні з вихідним рівнем не спостерігалось під час візитів для проведення ін'єкцій. Для будь-якої ін'єкції не спостерігалось клінічно значущих змін після ін'єкції в порівнянні з середніми/медіанними вихідними значеннями концентрації окрелізумабу до ін'єкції в обох групах (група А або група В).

- Після лікування окрелізумабом спостерігалось невелике зниження середніх рівнів імуноглобуліну А (IgA), IgG та IgM у порівнянні з вихідним рівнем.

- У пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу окрелізумабу 1200 мг п/ш або 920 мг п/ш у будь-якій із груп (група А або група В), не спостерігалось значних змін параметрів ЕКГ у порівнянні з вихідним рівнем у будь-який момент часу (як при ін'єкції, так і до/після ін'єкції).

Під час дослідження не було зареєстровано випадків вагітності.

- Біль у місці ін'єкції, пов'язаний із застосуванням окрелізумабу п/ш, був здебільшого легким згідно з оцінкою за ВАШ.

- Найчастішими ІР за шкалою LISSA у певний момент часу були почервоніння та чутливість, частота яких була найвищою на 2-3-й день після першої ін'єкції окрелізумабу 1200 мг для п/ш введення.

Результати імуногенності

У жодного пацієнта не було виявлено АЛЗ до окрелізумабу, що утворилися під час лікування.

В 1/87 пацієнтів (1,1%) у групі А та 2/45 пацієнтів (4,4%) у групі В були виявлені антитіла до rHuPH20, що утворилися під час

	лікування. У пацієнтів з антитілами до rHuPH20 не спостерігалось жодних проблем безпеки.
22. Висновок (заклучення)	<p>Дози окреліумабу 1200 мг п/ш та 920 мг п/ш загалом добре переносилися пацієнтами. Загальний профіль безпеки, що спостерігався у цьому дослідженні при застосуванні окреліумабу для п/ш введення, відповідає добре встановленому профілю безпеки при застосуванні окреліумабу для в/в введення. Водночас реакції у місці ін'єкції були охарактеризовані як побічні реакції, специфічні для п/ш способу введення.</p> <p>Імуногенність (АЛЗ до окреліумабу) відповідає препарату для в/в введення: у жодного пацієнта не було виявлено АЛЗ до окреліумабу, що утворилися під час лікування. У трьох пацієнтів (2,3%) були виявлені антитіла до rHuPH20, що утворилися під час лікування, без жодних проблем безпеки.</p> <p>Пандемія COVID-19 мала незначний вплив на проведення дослідження та збір даних і не вплинула на аналіз даних.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

Звіт про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ОКРЕВУС®
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, багатоцентрове фази III дослідження неменшої ефективності у паралельних групах для вивчення фармакокінетики, фармакодинаміки, безпечності та рентгенологічних і клінічних ефектів застосування підшкірної форми окреліумабу у порівнянні з внутрішньовенною формою окреліумабу у пацієнтів із розсіяним склерозом. Номер протоколу: CN42097 (OCARINA II).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 3 травня 2022 р. Дата припинення збору даних: 10 березня 2023 р. На момент завершення підготовки цього звіту про клінічне випробування (CSR) дослідження триває.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чехія, США, Іспанія, Туреччина, Італія, Польща, Бразилія та Нова Зеландія.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: приблизно до 232 пацієнтів. Фактична: 236 пацієнтів (OCR для п/ш введення: 118, OCR для в/в введення: 118).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль при оцінці фармакокінетики Продемонструвати не меншу ефективність ФК окреліумабу для п/ш введення у пацієнтів із РС. Вторинна ціль при оцінці фармакокінетики Визначити максимальну окреліумабу для п/ш введення в сироватці крові у пацієнтів із РС. Вторинна ціль при оцінці рентгенологічних ефектів Оцінити рентгенологічні ефекти окреліумабу для п/ш введення в порівнянні з окреліумабом для в/в введення в пацієнтів із РС. Пошукова ціль при оцінці рентгенологічних та клінічних ефектів Дослідити рентгенологічні та клінічні ефекти окреліумабу для п/ш введення у порівнянні з окреліумабом для в/в введення у пацієнтів з РС.

	<p>Пошукова ціль при оцінці результатів лікування, повідомлених пацієнтом</p> <p>Оцінити переваги для пацієнта та задоволеність для окреліумабу при п/ш та в/в введенні щодо інших препаратів, що змінюють перебіг розсіяного склерозу (ПЗПРС), які пацієнт отримував перед дослідженням, а також переваг у виборі п/ш або в/в способу введення в підгрупі пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Задоволеність пацієнтів та досвід п/ш введення (у дослідницькому центрі та вдома) та в/в способу введення. - Оцінка задоволеності пацієнтом та переваг окреліумабу при п/ш введенні в порівнянні з попередніми ПЗПРС, які пацієнт отримував до дослідження. - Оцінка переваг пацієнтів у виборі, зокрема, п/ш або в/в способу введення. <p>Безпека</p> <p>Оцінити та порівняти профіль безпеки після введення окреліумабу для п/ш введення у порівнянні з окреліумабом для в/в введення, а також оцінити безпеку окреліумабу для п/ш введення у підбраній дозі у пацієнтів із РС.</p> <p>Імуногенність</p> <p>Оцінити імунну відповідь на лікування окреліумабом п/ш та в/в, а також рекомбінантною гіалуронідазою людини RH20 (rHuRH20).</p> <p>Фармакодинаміка</p> <p>Оцінити вплив окреліумабу для п/ш введення у порівнянні з окреліумабом для в/в введення на маркер ФД для механізму дії окреліумабу (тобто виснаження пулу В-лімфоцитів).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>CN42097 — це рандомізоване, відкрите, у паралельних групах, багатоцентрове дослідження фази III не меншої ефективності для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпечності, імуногенності, рентгенологічних та клінічних ефектів п/ш введення окреліумабу в порівнянні з в/в введенням окреліумабу в пацієнтів рецидивуючим РС (РРС) або первинним прогресуючим РС (ППРС).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідження CN42097 були включені дорослі пацієнти з РРС або ППРС.</p> <p>Основні критерії включення були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вік 18–65 років включно на момент підписання форми інформованої згоди. - Діагноз ППРС або рецидивуючі форми РС (РРС) відповідно до переглянутих критеріїв Мак-Дональда 2017 року. - Показник EDSS на момент скринінгу — 0-6,5 балів включно. - Неврологічна стабільність протягом ≥ 30 днів як до скринінгу, так і на вихідному рівні. - Тривалість захворювання від появи симптомів РС менше ніж 15 років для пацієнтів із показником EDSS < 2,0 на момент скринінгу.

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Окрелізумаб для п/ш введення <i>Склад</i> Окрелізумаб для п/ш введення (40 мг/мл), змішаний з rHuPH20 (лікарський засіб Enhance® компанії Halozyme) (1000 Од/мл). <i>Схема застосування</i> <u>Група лікування OCR для п/ш введення:</u> - Разові дози 920 мг окрелізумабу п/ш (об'єм 23 мл) у день 1, на тижні 24 та тижні 48. <u>Група лікування OCR для в/в введення:</u> Разові дози 920 мг окрелізумабу п/ш (об'єм 23 мл) на тижні 24 та тижні 48.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Окрелізумаб для в/в введення <i>Склад</i> Окрелізумаб для в/в введення 30 мг/мл. <i>Схема застосування</i> Група лікування OCR для в/в введення: пацієнти отримували в/в інфузію 600 мг окрелізумабу як першу дозу в цьому дослідженні у вигляді двох в/в інфузій по 300 мг з інтервалом у 14 днів (день 1 та день 14).</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><u>За даними аналізу контрольованого періоду:</u> Кількісні відмінності у застосуванні супутніх препаратів (без урахування премедикації) між пацієнтами в групі застосування OCR для п/ш введення та в групі застосування OCR для в/в введення спостерігалися в декількох класах супутніх препаратів (різниця між двома групами становила $\geq 10\%$; OCR для п/ш введення в порівнянні з OCR для в/в введення, відповідно):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Місцеві препарати для лікування болю в суглобах та м'язах: 28,8% (34 пацієнти) у порівнянні з 18,6% (22 пацієнти); переважно ібупрофен (15,3% у порівнянні з 10,2%). - Протизапальні та протиревматичні препарати: 26,3% (31 пацієнти) у порівнянні з 16,1% (19 пацієнти); переважно ібупрофен (15,3% у порівнянні з 10,2%). <p>88,1% (104 пацієнти) в групі застосування OCR для п/ш введення та 73,7% (87 пацієнтів) в групі застосування OCR для в/в введення отримували принаймні один супутній препарат.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про такі класи супутніх препаратів ($\geq 25\%$ пацієнтів в обох групах; OCR для п/ш введення в порівнянні з OCR для в/в введення, відповідно):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вітаміни: 44,1% (52 пацієнти) у порівнянні з 38,1% (45 пацієнтів) - Анальгетики: 39,0% (46 пацієнти) у порівнянні з 33,9% (40 пацієнтів) - Офтальмологічні засоби: 25,4% (30 пацієнти) у порівнянні з 24,6% (29 пацієнтів) - Психолептики: 28,0% (33 пацієнти) у порівнянні з 22,0% (26 пацієнтів) <p><u>За даними аналізу OCR для п/ш введення за весь період експозиції:</u></p>

	<p>72,4% (131 пацієнт) отримували принаймні один супутній лікарський засіб.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про такі класи супутніх лікарських засобів ($\geq 25\%$ пацієнтів):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вітаміни: 35,4% (64 пацієнтів) - Анальгетики: 27,6% (50 пацієнтів)
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Рентгенологічні</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загальна кількість уражень, контрастованих гадолінієм, ідентифікованих на T1-зваженому знімку (T1Gd+), що реєструвалися під час МРТ головного мозку на тижні 8 та 24. - Загальна кількість нових або збільшених уражень у режимі T2, що реєструвалися під час МРТ головного мозку на тижні 12 та 24 у порівнянні з результатами попередніх сканувань, відповідно. <p>Пошукова ціль при оцінці рентгенологічних та клінічних ефектів</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загальна кількість уражень у режимі T1Gd+, що реєструвалися під час МРТ головного мозку на тижні 48. - Загальна кількість нових або збільшених уражень у режимі T2, що реєструвалися під час МРТ головного мозку на тижні 8 та 48 у порівнянні з результатами попередніх сканувань, відповідно. - Частота рецидивів у річному обчисленні, що визначається протоколом, на тижнях 24 та 48 у пацієнтів із РРС. - Зміна показника EDSS від вихідного рівня на тижні 48. <p>Фармакокінетика</p> <p>Площа під кривою «концентрація–час» для концентрації окреліумабу в сироватці (AUC_{w1-12}) після п/ш введення в порівнянні з в/в інфузією в період від дня 1 до тижня 12.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Максимальна концентрація у сироватці крові (C_{max}) <p>Пошукова ціль при оцінці результатів лікування, повідомлених пацієнтом</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінка задоволеності пацієнтом способу введення та досвіду з використанням анкети для оцінки задоволеності терапією (TASQ) для в/в інфузії після першого введення препарату в підгрупі пацієнтів. - Оцінка задоволеності пацієнтом способу введення та досвіду з використанням TASQ для п/ш введення. - Запитання про досвід лікування на початку дослідження для повідомлення загального ступеня задоволеності лікуванням у пацієнтів, які отримували лікування РС перед дослідженням. - Оцінка переваг у виборі лікування РС для повідомлення загального ступеня задоволеності застосування окреліумабу. - Оцінка переваг у виборі лікування РС для повідомлення частки пацієнтів, які надали перевагу окреліумабу при п/ш введенні в порівнянні з попередніми ПЗПРС. - Частки пацієнтів, яка надала перевагу п/ш або в/в способу введення з використанням анкети для оцінки переваг пацієнтів (PPQ). <p>Фармакодинаміка</p>

	<p>Частка пацієнтів, у яких було досягнуто рівня В-лімфоцитів CD19+ ≤ 5 клітин/мкл на тижнях 12 та 24.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> - Частота виникнення та ступінь тяжкості побічних явищ, що визначається за Загальними термінологічними критеріями побічних явищ Національного інституту онкології США у версії 5.0 (NCI CTCAE версія 5.0). - Зміни цільових показників життєво важливих функцій від вихідного рівня. - Зміни результатів цільових клініко-лабораторних досліджень від вихідного рівня. <p>Імуногенність</p> <ul style="list-style-type: none"> - Частота утворення антитіл до лікарського засобу (АЛЗ), що виникли під час лікування на окрелізумаб після п/ш або в/в введення відносно наявності АЛЗ на вихідному рівні. - Взаємозв'язок між статусом АЛЗ та фармакокінетикою, фармакодинамікою та безпекою. - Частота утворення антитіл на гHuRH20, що виникли під час лікування, після п/ш введення, відносно наявності антитіл на вихідному рівні та взаємозв'язок між антитілами на гHuRH20 та безпекою.
18. Статистичні методи	<p><i>Статистична гіпотеза</i></p> <p>В основу первинного порівняння п/ш та в/в введення окрелізумабу було покладено значення AUC_{w1-12} (тобто через 3 місяці 6-місячного інтервалу дозування після введення першої дози), оскільки очікується, що всмоктування завершиться до тижня 12.</p> <p>Не меншу ефективність було встановлено, якщо нижня межа двостороннього 90% ДІ GMR AUC становила $>0,8$. Межа не меншої ефективності на рівні 0,8 відповідає максимальній втраті AUC 20% при п/ш введенні в порівнянні з в/в введенням.</p> <p><i>Рентгенологічний аналіз</i></p> <p>Вторинні та пошукові рентгенологічні параметри (ураження у режимі T1Gd+ або нові та/або збільшені ураження у режимі T2) узагальнюються за допомогою описової статистики з поділом на групи за лікуванням у популяціях пацієнтів з РРС та ППРС та в загальній популяції для даних, зібраних до тижня 24 та протягом періоду подальшого спостереження для оцінки безпеки (SFU), за винятком вихідних уражень у режимі T2.</p> <p><i>Аналіз клінічних ефектів</i></p> <p>Клінічний ефект окрелізумабу для п/ш введення в порівнянні з в/в введенням оцінюється в цьому дослідженні за допомогою річної частоти рецидивів, визначеної протоколом, на тижнях 24 та 48 у пацієнтів з РРС, а також за допомогою зміни показника EDSS від вихідного рівня на тижні 48.</p> <p>У цьому звіті проаналізовано (з використанням описової статистики) та представлено лише річну частоту рецидивів, визначену протоколом, на тижні 24 у пацієнтів з РРС, оскільки</p>

	<p>жоден пацієнт не отримував дозу окрелізумабу на тижні 48 станом на дату завершення збору клінічних даних (CCOD).</p> <p><i>Аналіз безпеки</i> Усі аналізи даних з безпеки були описовими.</p> <p><i>Аналіз фармакокінетичних даних</i> ФК аналізи описано у звіті популяційної фармакокінетики (попФК).</p> <p><i>Аналіз фармакодинамічних даних</i> Кількість В-клітин кластера диференціації 19 (CD19+) у крові оцінювали на вихідному рівні та в подальші моменти часу після введення окрелізумабу. Для узагальнення даних використовували описову статистику.</p> <p><i>Аналіз оцінки результатів лікування пацієнтами</i> Параметри PRO узагальнювали за допомогою описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики були схожими між групами застосування OCR для п/ш введення та OCR для в/в введення.</p> <p>Медіанний вік пацієнтів становив 40,0 років (діапазон: 17–65) у групі застосування OCR для п/ш введення та 40,0 років (діапазон: 18–64) у застосування OCR для в/в введення.</p> <p>Більшість пацієнтів були (група OCR для п/ш введення та група OCR для в/в введення, відповідно):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Жінками: 65,3% та 59,3% - Представниками не іспанського або латиноамериканського походження: 80,5% та 78,8% - Представниками європейської раси: 86,4% та 92,4% - Середня маса тіла становила 75,0 кг (діапазон: 47,0–132,0) у групі застосування OCR для п/ш введення та 72,0 кг (діапазон: 42,0–194,1) у групі застосування OCR для в/в введення.
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати рентгенологічного дослідження</p> <p><i>Вторинні кінцеві точки при оцінці рентгенологічних ефектів</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Серед пацієнтів, які мали МРТ-оцінку, що піддається зчитуванню, під час візиту на тижні 8, було виявлено 17 та 24 ураження в режимі T1Gd+ в групі застосування OCR для п/ш введення та групі застосування OCR для в/в введення, відповідно, усі в популяції пацієнтів з PPC. На тижні 24 було виявлено 2 ураження в режимі T1Gd+ в групі застосування OCR для п/ш введення, усі в популяції пацієнтів з PPC. - Серед пацієнтів, які мали МРТ-оцінку, що піддається зчитуванню, під час візиту на тижні 12 та під час попереднього планового візиту проведення МРТ, було виявлено 6 та 7 нових або збільшених вогнищ ураження в режимі T2 в групі застосування OCR для п/ш введення та групі застосування OCR для в/в введення, відповідно, усі в популяції пацієнтів з PPC. На тижні 24 було виявлено 2 нових або збільшених вогнища ураження в режимі T2 в групі застосування OCR для п/ш введення, усі в популяції пацієнтів з PPC. <p><i>Пошукові кінцеві точки при оцінці рентгенологічних ефектів</i></p>

- Серед пацієнтів, які мали МРТ-оцінку, що піддається зчитуванню, під час візиту на тиждень 8 та під час попереднього планового візиту проведення МРТ, було виявлено 87 та 159 нових або збільшених вогнищ ураження в режимі T2 в групі застосування OCR для п/ш введення та групі застосування OCR для в/в введення, відповідно, більшість з них в популяції пацієнтів з PPC (86 та 158, відповідно).

- У популяції пацієнтів з PPC у більшості пацієнтів не було рецидиву протягом контрольованого періоду до тижня 24 (99,1% [106 пацієнтів] в групі застосування OCR для п/ш введення і 99,1% [105 пацієнтів] в групі застосування OCR для в/в введення).

В одного пацієнта (0,9%) в кожній групі стався 1 рецидив, що передбачає нескориговану частоту рецидивів 0,02 в кожній групі протягом загального періоду подальшого спостереження 43,33 пацієнто-років в групі застосування OCR для п/ш введення і 42,53 пацієнто-років в групі застосування OCR для в/в введення.

Результати оцінки фармакокінетики

- Первинною кінцевою точкою для додаткової оцінки ФК є AUC_{w1-12} . Різниця між п/ш та в/в введенням полягає в процесі всмоктування з місця п/ш ін'єкції. Системний розподіл та виведення не залежать від способу введення. Очікується, що всмоктування завершується протягом 12 тижнів після п/ш ін'єкції, і AUC до тижня 12 вважається репрезентативною для загальної експозиції окреліумабу протягом 6-місячного інтервалу дозування. Тому AUC_{w1-12} окреліумабу було обрано первинною кінцевою точкою для додаткової оцінки ФК.

- Після п/ш введення 920 мг окреліумабу розрахункова середня експозиція (AUC протягом 24-тижневого інтервалу дозування) становила 3730 мкг/мл•добу, а середнє значення C_{max} — 132 мкг/мл. Пікові концентрації досягалися приблизно через 4 дні (діапазон: 2–13 днів). Після п/ш застосування біодоступність оцінювалася на рівні 81%.

- Було показано, що первинна кінцева точка AUC_{w1-12} після п/ш ін'єкції 920 мг окреліумабу свідчить про не меншу ефективність у порівнянні з в/в введенням 600 мг (2×300 мг інфузії з інтервалом 2 тижні); відношення середньгеометричних величин для AUC_{w1-12} становило 1,2851 (90% ДІ: 1,2258–1,3473).

Результати оцінки фармакодинаміки

- Середня частка пацієнтів, у яких було досягнуто рівня CD19+ В-клітин ≤ 5 клітин/мкл при застосуванні OCR п/ш після одноразового введення до тижня 24, була порівнянною з групою застосування OCR в/в. На вихідному рівні у жодного пацієнта не було кількості CD19+ В-клітин ≤ 5 клітин/мкл. Частки пацієнтів, які досягли таких значень під час подальших візитів, були такими:

– Тиждень 12: 98,3% (OCR п/ш) у порівнянні з 98,3% (OCR в/в)

– Тиждень 24: 75,8% (OCR п/ш) у порівнянні з 79,0% (OCR в/в)

Результати лікування за оцінкою пацієнта

	<p>Більшість пацієнтів, які заповнили TASQ для п/ш введення та TASQ для в/в введення, повідомили таке:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вони були дуже задоволені або задоволені п/ш ін'єкцією/ в/в інфузією у день 1: 94,9% у групі застосування OCR п/ш у порівнянні з 89,5% у групі застосування OCR в/в. - Вони вважали, що кількість часу, необхідного для п/ш ін'єкції / в/в інфузії, була саме такою, як треба: 91,5% у групі застосування OCR п/ш у порівнянні з 61,4% у групі застосування OCR в/в. - Вони взагалі не відчували фізичного обмеження через будь-які побічні ефекти в місці введення препарату [ін'єкції/інфузії]: 81,2% у групі застосування OCR п/ш у порівнянні з 86,0% у групі застосування OCR в/в. - Їм було дуже зручно (56,4% в групі застосування OCR п/ш у порівнянні з 29,8% в групі застосування OCR в/в) або зручно (31,6% в групі застосування OCR п/ш та 50,0% в групі застосування OCR в/в) отримувати п/ш ін'єкцію / в/в інфузію. <p>Серед пацієнтів, які відповіли на запитання про досвід лікування на початку дослідження у день 1, 59,0% в групі застосування OCR п/ш та 52,2% в групі застосування OCR в/в отримували лікування РС до початку дослідження. Коли цих пацієнтів запитали, наскільки вони були задоволені попереднім лікуванням симптомів РС, більшість респондентів відповіли, що були дуже задоволені або задоволені (59,3% в групі застосування OCR п/ш та 63,3% в групі застосування OCR в/в).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпека (побічні явища)</p> <p>Профіль безпеки окрелізумабу для п/ш введення відповідав профілю безпеки окрелізумабу для в/в введення. Окрелізумаб для п/ш введення та окрелізумаб для в/в введення добре переносилися.</p> <p>Під час контрольованого періоду:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Частка пацієнтів із принаймні одним ПЯ у групі застосування OCR для п/ш введення (73,7%) була вищою, ніж у групі застосування OCR для в/в введення (45,8%). Ця різниця була зумовлена явищами у групі КСО «Травми, отруєння та ускладнення процедур» (46,6% в групі застосування OCR п/ш у порівнянні з 19,5% в групі застосування OCR в/в), зокрема, несерйозними, легкими та помірними ін'єкційними реакціями. - В обох групах пацієнтів спостерігалися переважно ПЯ 1 або 2 ступеня тяжкості, і не було жодного пацієнта з ПЯ 4 або 5 ступеня тяжкості. У жодного пацієнта не було ін'єкційної реакції 3 ступеня або вище. Не було виявлено дисбалансу між двома групами щодо частки пацієнтів, у яких виникли ПЯ 3 ступеня (3,4% у групі застосування OCR п/ш у порівнянні з 5,9% у групі застосування OCR в/в). - Частки пацієнтів, у яких виникло принаймні одне СПЯ, були порівнянними між двома групами лікування (2,5% в групі застосування OCR п/ш у порівнянні з 3,4% в групі застосування OCR в/в).

OCR в/в). Усі СПЯ минули станом на ССОД, за винятком ПЯ цукрового діабету в групі застосування OCR в/в.

- Не було виявлено дисбалансу між двома групами щодо частки пацієнтів, у яких виникли серйозні інфекції, або медичних понять, що становлять інтерес. Не повідомлялося про випадки побічних явищ, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ) (випадки потенційного медикаментозного ураження печінки, випадки підозри на передачу збудника інфекції досліджуваним препаратом або випадки реакцій у місці ін'єкції 3 ступеня або вище), а також про жодні летальні випадки. Жодне з ПЯ не призвело до припинення лікування.

Протягом фази лікування не було виявлено жодних нових проблем безпеки при повторних дозах окреліумабу. Дані з безпеки будуть продовжувати оцінюватися на момент наступних дат завершення збору даних.

Окремі побічні явища: ін'єкційні реакції, місцеві реакції на ін'єкції, системні реакції на ін'єкції та інфузійні реакції

Протягом контрольованого періоду, після першої ін'єкції/інфузії:

- У 16,9% пацієнтів в групі застосування OCR в/в виникла щонайменше одна ІР (повідомлялося про 27 ІР). У жодного пацієнта не було серйозних ІР, і всі вони були максимального ступеня 1 або 2 за інтенсивністю. Найпоширенішими симптомами були головний біль, еритема, тахікардія та подразнення горла. Більшість ІР виникали протягом 1 години після інфузії та минали протягом 3 днів від початку.

- У 48,3% пацієнтів в групі застосування OCR п/ш виникла щонайменше одна ін'єкційна реакція (повідомлялося про 57 ін'єкційних реакцій). Ін'єкційні реакції були переважно місцевими; системні реакції спостерігалися у кількох пацієнтів:

- У 45,8% пацієнтів в групі застосування OCR п/ш виникла щонайменше одна місцева ін'єкційна реакція (LIR), причому у більшості з них вона з'явилася протягом 24 годин після закінчення ін'єкції, а не під час ін'єкції. Більшість LIR минали протягом 4 днів від початку.

- У 11,0% пацієнтів в групі застосування OCR п/ш виникла щонайменше одна системна ін'єкційна реакція (SIR), причому у більшості з них вона виникла протягом 24 годин після закінчення ін'єкції, а не під час ін'єкції. Більшість SIR минали протягом 3 днів від початку.

Найпоширенішими симптомами LIR були еритема, біль, набряк і свербіж. Найпоширенішим симптомом SIR був головний біль. Більшість симптомів LIR (72,2%) і SIR (61,5%) не потребували лікування, і всі вони минали на момент ССОД. У випадках, коли призначалося лікування ін'єкційних реакцій, препарати були стандартними. Усі ін'єкційні реакції були максимум 1 або 2 ступеня тяжкості та несерйозними. Жодна з них не призвела до

припинення лікування; завжди вводилася повна доза окрелізумабу п/ш.

Частка пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одна ін'єкційна реакція, була порівнянною між пацієнтами в групі застосування OCR в/в при першій п/ш ін'єкції та пацієнтами в групі застосування OCR п/ш при другій п/ш ін'єкції (тобто обидві групи раніше отримували по одній дозі окрелізумабу):

- 36,5% пацієнтів в групі застосування OCR в/в / п/ш, 8,7% з яких потребували лікування.

- 41,3% пацієнтів в групі застосування OCR п/ш / п/ш, з яких 11,5% потребували лікування.

При повторних ін'єкціях у групі застосування OCR п/ш (тобто, включно з як першими ін'єкціями у пацієнтів, які раніше не отримували окрелізумаб, так і другими ін'єкціями у пацієнтів, які раніше отримували окрелізумаб) частота виникнення ін'єкційних реакцій знизилася з 44,2% пацієнтів при першій ін'єкції до 41,3% пацієнтів при другій ін'єкції. З них лікування було призначено 22,5% після першої ін'єкції та 11,5% після другої ін'єкції.

Загалом, при повторній експозиції окрелізумабу частота виникнення ін'єкційних реакцій знижувалася, а симптоматичного лікування потребували менше пацієнтів. Ця тенденція спостерігалася як у пацієнтів, які раніше отримували окрелізумаб п/ш, так і окрелізумаб в/в. Профіль безпеки ін'єкційних реакцій при подальших повторних п/ш ін'єкціях будуть продовжувати оцінювати на момент наступних дат завершення збору даних.

Безпека (інша оцінка безпеки)

Клінічно-лабораторні оцінки проводили на вихідному рівні (тобто до початку застосування досліджуваного препарату), на тижнях 12 та 22. Не було виявлено жодних відмінностей між окрелізумабом для п/ш введення та окрелізумабом для в/в введення щодо клініко-лабораторних показників. У цьому дослідженні не було виявлено жодних нових клінічно значущих тенденцій щодо застосування окрелізумабу.

Основні фізіологічні показники вимірювали під час візитів для введення препарату до премедикації, перед введенням окрелізумабу та через годину після закінчення інфузії/ін'єкції. Не спостерігалася достовірних відмінностей між групами застосування окрелізумабу п/ш та окрелізумабу в/в щодо змін основних фізіологічних показників після вихідного рівня або до/після введення окрелізумабу. Не спостерігалася клінічно значущих змін основних фізіологічних показників після вихідного рівня з плином часу (тобто при повторних ін'єкціях). У цьому дослідженні не було виявлено жодних тенденцій клінічно значущих змін основних фізіологічних показників при застосуванні окрелізумабу.

Оцінку рівня імуноглобулінів проводили на вихідному рівні (тобто до застосування окрелізумабу) та на тижні 22. Після

	<p>лікування окрелізумабом в обох групах спостерігалось невелике зниження середніх рівнів IgA та IgM у порівнянні з вихідним рівнем. Зниження середнього рівня IgG не спостерігалось. Тенденція в рівнях імуноглобулінів будуть продовжувати оцінюватися на момент наступних дат завершення збору даних.</p> <p>Результати імуногенності</p> <ul style="list-style-type: none"> - На вихідному рівні поширеність антитіл до окрелізумабу становила 0,9% (1/117 пацієнтів) у групі застосування OCR п/ш і 0,9% (1/116 пацієнтів) у групі застосування OCR в/в, а поширеність антитіл до rHuPH20 — 5,8% (3/52 пацієнти) у групі застосування OCR п/ш і 6,5% (4/62 пацієнти) у групі застосування OCR в/в. - У жодного пацієнта не було виявлено АЛЗ, що утворилися під час лікування, до окрелізумабу або rHuPH20.
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Дослідження досягло своєї первинної цілі — продемонструвати не меншу ефективність дози 920 мг окрелізумабу п/ш в порівнянні з дозою 600 мг окрелізумабу в/в (2 × 300 мг інфузії з інтервалом у 2 тижні) за показником AUC_{w1-12}. Відношення середньгеометричних величин для AUC_{w1-12} становило 1,2851 (90% ДІ: 1,2258–1,3473). - Профіль безпеки окрелізумабу для п/ш введення відповідав профілю безпеки окрелізумабу для в/в введення. Окрелізумабу для п/ш введення та окрелізумабу для в/в введення добре переносилися. Не було виявлено жодних нових проблем безпеки на додаток до відомих ризиків, пов'язаних із застосуванням окрелізумабу. - Профіль безпеки щодо ін'єкційної реакції, побічної реакції, пов'язаної з п/ш способом введення, відповідав характеристикам, виявленим у дослідженні OCARINA I, і не обмежував лікування. Загалом, при повторній експозиції окрелізумабу ризик виникнення ін'єкційних реакцій знижувалася, а симптоматичного лікування потребували менше пацієнтів. - Кількість вогнищ в режимі T1Gd+ та нових або збільшених вогнищ в режимі T2 (відносно попереднього запланованого доступного візиту), а також частота вогнищ були низькими в обох групах лікування та популяціях PPC та ППРС. - Лікування окрелізумабом п/ш та окрелізумабом в/в призводило до швидкого та стійкого виснаження CD19+ В-клітин у крові до схожих рівнів в обох групах лікування. - У жодного пацієнта не було виявлено АЛЗ, що утворилися під час лікування, до окрелізумабу або rHuPH20. - Більшість пацієнтів були дуже задоволені або задоволені застосуванням окрелізумабу шляхом п/ш ін'єкції або в/в інфузії. - Пандемія COVID-19 не вплинула на проведення дослідження та збір даних. На аналіз даних це не вплинуло.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ОКРЕВУС®
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Аналіз популяційної ФК окрелізумабу при п/ш та в/в введенні в пацієнтів із розсіяним склерозом. Номер RDR 1124537.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза Ib клінічного дослідження CN41144
7. Період проведення клінічного випробування	Дослідження CN41144, дата завершення збору даних: 27 січня 2023 р. Дата складання поточного звіту: 16 серпня 2023 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Набір даних для аналізу містив 1882 кількісно вимірювані зразки сироватки крові 134 пацієнтів. З них 300 зразків були отримані від пацієнтів когорти в/в введення препарату, а 1582 зразки були отримані від пацієнтів когорти п/ш введення препарату.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями аналізу популяційної ФК були: <ul style="list-style-type: none"> • Оновити раніше розроблену популяційну ФК модель окрелізумабу для п/ш та в/в введення у пацієнтів з РС, використовуючи дані дослідження CN41144; • Оцінити вплив коваріатів на абсорбційну частину популяційної ФК моделі окрелізумабу; • Визначити індивідуальну AUC після перших 12 тижнів (AUC_{w1-12}), AUC після перших 24 тижнів (AUC_{w1-24}), C_{max} та T_{max} після першої дози (цикл 1) в учасників дослідження CN41144.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження CN41144 — це відкрите, багатоцентрове дослідження фази Ib для оцінки фармакокінетики, безпеки, переносимості та імуногенності окрелізумабу, який вводять шляхом п/ш ін'єкції в порівнянні з окрелізумабом 600 мг при внутрішньовенному введенні пацієнтам з РС.
12. Основні критерії включення	Для аналізу було використано всі дані, доступні станом на дату припинення збору даних з дослідження CN41144 — 27 січня 2023 р.

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Окрелізумаб для п/ш введення <i>Лікарські форми</i> - Окрелізумаб для п/ш введення 40 мг/мл для суміші та rHuPH20 (лікарський засіб Enhance[®] компанії Halozyme; ~110 0000 Од/мл) — дозований розчин, приготований у дослідницькому центрі. - Окрелізумаб для п/ш введення (40 мг/мл), змішаний з rHuPH20 (1000 Од/мл) <i>Схема застосування</i> Фаза підвищення дози: - Когорта A1/B1: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 40 мг (об'єм 1 мл) - Когорта A2/B2: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 200 мг (об'єм 5 мл) - Когорта A3/B3: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 600 мг (об'єм 15 мл) - Когорта A4/B4: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 1200 мг (об'єм 30 мл) - Когорта A5: разова доза препарату-кандидата для п/ш введення (окрелізумаб для п/ш введення 1200 мг [об'єм 30 мл]) Після розгляду Комітетом з моніторингу безпеки (SMC) попередніх даних з ФК під час фази підвищення дози, дозу для останніх 6 пацієнтів, рандомізованих у когорті A5, було змінено на 920 мг окрелізумабу (об'єм 23 мл). Фаза продовження застосування дози: - Усі пацієнти отримували дозу окрелізумабу для п/ш введення, еквівалентну дозі 600 мг для в/в введення (дозу препарату-кандидата для п/ш введення 1200 мг або остаточну оптимальну дозу препарату для п/ш введення 920 мг після її підбору) кожні 24 тижні протягом періоду до 3 років.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Окрелізумаб для в/в введення <i>Склад</i> Окрелізумаб для в/в введення 30 мг/мл. <i>Схема застосування</i> - Когорта AA: пацієнти отримували 600 мг окрелізумабу у вигляді в/в інфузії як першу дозу в цьому дослідженні. - Пацієнти, які отримували низьку дозу форми для п/ш введення (\leq 600 мг окрелізумабу для п/ш введення; когорти A1–A3 та B1–B3) у фазі підвищення дози, отримували 600 мг окрелізумабу для в/в введення через 3 місяці після першої п/ш ін'єкції, щоб забезпечити терапевтичний ефект, поки не буде підбрано дозу для п/ш введення для фази продовження застосування дози. «Компенсаторну дозу» 600 мг внутрішньовенно вводили у вигляді разової інфузії у когортах A1–A3 та у вигляді двох в/в інфузій по 300 мг з інтервалом 14 днів у когортах B1–B3.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Наведено у звіті про клінічне випробування (CSR) дослідження CN41144.</p>

16. Критерії оцінки ефективності	Остаточна модель була використана для прогнозування індивідуальних експозицій (AUC_{w1-12} , AUC_{w1-24} , C_{max} та T_{max}) для всіх пацієнтів після введення першої дози. Моделювання проводили для візуалізації ФК профілів після введення 920 мг п/ш кожні 24 тижні та 600 мг в/в кожні 24 тижні (першу дозу вводили у вигляді двох інфузій по 300 мг з інтервалом у два тижні); ці дози вводили пацієнтам, які раніше не отримували лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується
18. Статистичні методи	<p>Аналіз популяційної ФК проводили з використанням підходу нелінійного зі змішаними ефектами моделювання за допомогою програмного забезпечення NONMEM, версія 7.5.1 (ICON Development Solutions).</p> <p>Було переоцінено частину п/ш введення початкової моделі та міжкамерний кліренс. Перевірено вплив віку на константу швидкості абсорбції та біодоступність. Для ідентифікації остаточної моделі використовували байесівський інформаційний критерій з критичним значенням $\log(n)$ для одного параметра моделі, де n — кількість спостережень. Оцінки параметрів моделі були представлені з мірою невизначеності оцінок (стандартна помилка оцінок, отримана за допомогою коваріаційного кроку NONMEM).</p> <p>Оцінювали ступінь регресії до середнього значення. Наведено значення зменшення для стандартних відхилень випадкових ефектів та залишкової похибки.</p> <p>Точність оцінок була забезпечена для всіх оцінених параметрів моделі (асимптотичні відносні стандартні похибки та асимптотичні 95% довірчі інтервали).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середня (діапазон) маса тіла та вік становили 90,9 кг (44,9–174 кг) і 43,7 років (21–65 років), відповідно.</p> <p>Набір даних містив дані 93 (69,4%) жінок і 41 (30,6%) чоловіка. Більшість з них були представниками європеїдної раси (80,6%); лише 25 (18,7%) були представниками негроїдної раси або афроамериканцями, і не було жодного пацієнта монголоїдної раси.</p>
20. Результати ефективності	<p>Раніше розроблена модель п/ш введення добре описувала ФК дані після п/ш введення. Як і для моноклональних антитіл, константа швидкості всмоктування зменшувалася з віком. Пацієнти віком 21 і 65 років (мінімальний і максимальний вік пацієнтів в наборі даних аналізу) мали, відповідно, швидкість всмоктування на 114% вище і на 31% нижче, ніж пацієнти з референтним віком 45 років.</p> <p>Розрахункова біодоступність окрелізумабу після підшкірного застосування становила 73,1% (95% ДІ: 69,1–77,1%). Прогнозована медіана (діапазон) AUC_{w1-12} та AUC_{w1-24} після п/ш введення 920 мг становлять 2720 мкг/мл·добу (574–5520 мкг/мл·добу) та 2870 мкг/мл·добу (581–6380 мкг/мл·добу).</p>

	<p>Прогнозована медіана (діапазон) AUC_{w1-12} та AUC_{w1-24} після в/в введення 600 мг становить 2290 мкг/мл•добу (1050–4200 мкг/мл•добу) та 2420 мкг/мл•добу (1070–4800 мкг/мл•добу). Для цих моделювань пацієнти вважалися такими, що не отримували лікування, а кліренс у пацієнтів, які раніше отримували лікування, розраховували шляхом зворотних обчислень до їхніх початкових значень. Результат відповідає висновку попереднього аналізу, на якому ґрунтувався вибір дози 920 мг для п/ш введення, що оцінюється зараз у дослідженні CN42097.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується
22. Висновок (заклучення)	<p>Остаточна модель добре описує всі спостережувані дані і може бути використана для прогнозування індивідуальних експозицій окреліумабу при в/в та п/ш введенні.</p> <p>Діагностика моделі показала, що застосовність моделі була достатньою. Графіки міжіндивідуальних випадкових ефектів у порівнянні з коваріантами показали, що модель точно описує початково визначені зв'язки між коваріантами, за винятком зв'язку між кліренсом і концентрацією перед введенням препарату, зумовленим попереднім лікуванням. Цей зв'язок є очікуваним, оскільки у пацієнтів з нижчим кліренсом залишкова концентрація вища. Діагностичні графіки, побудовані на основі моделювання (VPC та NPDE), підтвердили хороші прогностичні властивості моделі.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(Handwritten signature)

(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

Звіт про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ОКРЕВУС®
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Аналіз популяційної ФК окреліумабу після п/ш та в/в введення (дослідження CN42097, OSCARINA II). Номер RDR 1125240.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III клінічного дослідження CN42097
7. Період проведення клінічного випробування	Дата припинення збору даних у дослідженні CN42097: 10 березня 2023 р. Дата складання поточного звіту: 22 серпня 2023 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Клінічне дослідження CN42097 проводилося в Чехії, США, Іспанії, Туреччині, Італії, Польщі, Бразилії та Новій Зеландії. Дослідження популяційної ФК проводили в США.
9. Кількість досліджуваних	Набір даних для аналізу містив 2050 кількісно вимірювані зразки сироватки крові 235 пацієнтів. З них 1223 зразків були отримані від пацієнтів групи п/ш введення препарату, а 827 зразків були отримані від пацієнтів груп в/в введення препарату.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями аналізу популяційної ФК були: <ul style="list-style-type: none"> • Описати криву «концентрація–час» окреліумабу в сироватці крові на популяційному та індивідуальному рівнях, тобто включно з міжіндивідуальною варіабельністю (PIV). • Оцінити вплив антитіл до лікарського засобу (АЛЗ) на експозицію окреліумабу при в/в та п/ш введенні. • Розрахувати індивідуальні показники експозиції, включно з AUC протягом перших 12 тижнів, AUC протягом перших 24 тижнів і максимальну концентрацію після першої дози. • Провести імітації на основі моделей з метою візуалізації та кількісної оцінки впливу способу введення на експозицію окреліумабу.
11. Дизайн клінічного випробування	CN42097 — це рандомізоване, відкрите, у паралельних групах, багатоцентрове дослідження фази III не меншої ефективності для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки, імуногенності, рентгенологічних та клінічних ефектів п/ш

	введення окреліумабу в порівнянні з в/в введенням окреліумабу в пацієнтів рецидивуючим розсіяним склерозом (РРС) або первинним прогресуючим РС (ППРС).
12. Основні критерії включення	Для аналізу було використано всі дані з дослідження CN42097, доступні станом на дату припинення збору даних — 10 березня 2023 р.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Окреліумаб для п/ш введення <i>Склад</i> Окреліумаб для п/ш введення (40 мг/мл), змішаний з rHuPH20 (лікарський засіб Ephanze® компанії Halozyme) (1000 Од/мл). <i>Схема застосування</i> <u>Група лікування OCR для п/ш введення:</u> - Разові дози 920 мг окреліумабу п/ш (об'єм 23 мл) у день 1, на тижні 24 та тижні 48. <u>Група лікування OCR для в/в введення:</u> Разові дози 920 мг окреліумабу п/ш (об'єм 23 мл) на тижні 24 та тижні 48.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Окреліумаб для в/в введення <i>Склад</i> Окреліумаб для в/в введення 30 мг/мл. <i>Схема застосування</i> Група лікування OCR для в/в введення: пацієнти отримували в/в інфузію 600 мг окреліумабу як першу дозу в цьому дослідженні у вигляді двох в/в інфузій по 300 мг з інтервалом у 14 днів (день 1 та день 14).</p>
15. Супутня терапія	Наведено у звіті про клінічне випробування (CSR) дослідження CN41144.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Остаточна модель була використана для прогнозування індивідуальних експозицій (AUC_{w1-12}, AUC_{w1-24}, C_{max} та T_{max}) для всіх пацієнтів після першої дози. Моделювання проводили для візуалізації ФК профілів після введення 920 мг п/ш кожні 24 тижні та 600 мг в/в кожні 24 тижні (першу дозу вводили у вигляді двох в/в інфузій по 300 мг з інтервалом у два тижні); ці дози вводили пацієнтам, які раніше не отримували лікування. Популяційну ФК модель використовували для розрахунку (з використанням параметрів апостеріорної байєсівської оцінки) та узагальнення окремих похідних ФК параметрів (кінцевий період напіввиведення $[t_{1/2,term}]$, ефективний період напіввиведення $[t_{1/2,eff}]$, CL_{inf}, центральний об'єм розподілу (V1) та об'єм розподілу в рівноважному стані $[V_{ss}]$).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується
18. Статистичні методи	Аналіз популяційної ФК проводили з використанням підходу нелінійного зі змішаними ефектами моделювання за допомогою

	<p>програмного забезпечення NONMEM, версія 7.5.1 (ICON Development Solutions).</p> <p>Точність оцінок була забезпечена для всіх оцінених параметрів моделі (асимптотичні відносні стандартні похибки та асимптотичні 95% довірчі інтервали).</p> <p>Адекватність остаточної моделі та оцінок її параметрів було досліджено за допомогою візуальних оцінок прогностичної здатності моделі (VPC).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середня (діапазон) маса тіла та вік становили 75,8 кг (42–194 кг) і 40 років (17–65 років), відповідно. Набір даних містив дані 146 (62,1%) жінок і 89 (37,9%) чоловіка. Більшість були представниками європеїдної раси (89,8%).</p>
20. Результати ефективності	<p>Сироваткова ФК окреліумабу була охарактеризована на основі даних в/в введення у пацієнтів з РРС та ГПРС. ФК окреліумабу при в/в введенні описували за 2-компаратментною моделлю диспозиції з кліренсом, що є сумою постійного кліренсу (CL_{inf}) і кліренсу, залежного від часу (CL_t), який експоненціально знижувався з часом t на тлі лікування.</p> <p>Дані дослідження CN41144 (OCARINA I) були використані для розширення популяційної ФК моделі, щоб також описати ФК окреліумабу після п/ш введення. Ця початкова ФК модель була підібрана до даних дослідження CN42097. Усі системні параметри, за винятком міжкаммерного кліренсу, були зафіксовані в моделі, розробленій раніше для окреліумабу для в/в введення.</p> <p>Розрахункова біодоступність окреліумабу після підшкірного застосування становила 81,4% (95% ДІ: 78,3–84,5%). Для порівняння експозиції при в/в та п/ш введенні використовували моделювання.</p> <p>На підставі фактичного анамнезу введення доз препарату прогнозована медіана (діапазон) AUC_{w1-12}, AUC_{w1-24} та C_{max} після разового п/ш введення 920 мг становила 3500 мкг/мл·добу (1180–5940 мкг/мл·добу), 3720 мкг/мл·добу (1200–6590 мкг/мл·добу) та 133 мкг/мл (35,6–207 мкг/мл). Прогнозована медіана (діапазон) AUC_{w1-12}, AUC_{w1-24} та C_{max} після в/в введення дози 600 мг (дві в/в інфузії по 300 мг з інтервалом у 2 тижні) становила 2570 мкг/мл·добу (1390–4690 мкг/мл·добу), 2730 мкг/мл·добу (1490–5340 мкг/мл·добу) та 135 мкг/мл (67,3–219 мкг/мл).</p> <p>Більша варіабельність AUC_{w1-12} та AUC_{w1-24} спостерігалася у пацієнтів групи п/ш введення, як і очікувалося при п/ш введенні в порівнянні з в/в введенням. Медіана параметрів експозиції була вищою у групі п/ш введення, а більшість значень AUC у пацієнтів, які отримували п/ш введення, були в межах або вище діапазону значень AUC для пацієнтів, які отримували в/в введення. C_{max} були порівнянними між групою п/ш введення та групою в/в введення.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується

22. Висновок (заключення)

Остаточна модель добре описувала ФК дані після в/в та п/ш введення. Графіки міжіндивідуальних випадкових ефектів у порівнянні з коваріантами показали, що модель точно описує початково визначені зв'язки між коваріантами. Діагностичні графіки, побудовані на основі моделювання (VPC та NPDE), підтвердили хороші прогностичні властивості моделі.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)

Звіт про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ОКРЕВУС®
2. Заявник	ТОВ «Рош Україна» 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх, Україна
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Аналіз популяційної ФК окрелізумабу при п/ш та в/в введенні в пацієнтів із розсіяним склерозом (дослідження CN41144, дата припинення збору даних — 09 листопада 2021 р.). Номер RDR 1114115.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза Ib клінічного дослідження CN41144
7. Період проведення клінічного випробування	Дата припинення збору даних у дослідженні CN41144: 09 листопада 2021 р. Дата складання поточного звіту: 07 лютого 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Набір даних для аналізу містив 1427 кількісно вимірювані зразки сироватки крові 134 пацієнтів. З них 1216 зразків були отримані після п/ш введення.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями аналізу популяційної ФК були: - На основі раніше розробленої популяційної ФК моделі внутрішньовенного (в/в) введення окрелізумабу у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) розробити прогностичну популяційну ФК модель, яка описує ФК окрелізумабу після в/в та підшкірного (п/ш) введення в дослідженні CN41144; - На основі розробленої моделі визначити індивідуальну прогнозовану експозицію (AUC) після введення першої разової дози протягом 168 днів (AUC під час циклу 1) дослідження CN41144; - Підтримати вибір дози для п/ш введення для майбутнього дослідження фази 3 на основі порівняння індивідуальних прогнозованих експозицій в/в та п/ш введення у дослідженні CN41144 та попередніх дослідженнях фази 3.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження CN41144 — це відкрите, багатоцентрове дослідження фази Ib для оцінки фармакокінетики, безпеки, переносимості та імуногенності окрелізумабу, який вводять шляхом п/ш ін'єкції в порівнянні з окрелізумабом 600 мг при внутрішньовенному введенні пацієнтам з РС.

12. Основні критерії включення	Для аналізу були використані дані, доступні станом на дату припинення збору даних — 17 грудня 2021 р. з дослідження, описаного вище; для кожного пацієнта були використані тільки дані після першої дози.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Окрелізумаб для п/ш введення <i>Лікарські форми</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Окрелізумаб для п/ш введення 40 мг/мл для суміші та rHuPH20 (лікарський засіб Enhance[®] компанії Halozyme; ~110 0000 Од/мл) — дозований розчин, приготований у дослідницькому центрі. - Окрелізумаб для п/ш введення (40 мг/мл), змішаний з rHuPH20 (1000 Од/мл) <p><i>Схема застосування</i> Фаза підвищення дози:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Когорта A1/B1: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 40 мг (об'єм 1 мл) - Когорта A2/B2: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 200 мг (об'єм 5 мл) - Когорта A3/B3: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 600 мг (об'єм 15 мл) - Когорта A4/B4: разова доза окрелізумабу для п/ш введення 1200 мг (об'єм 30 мл) - Когорта A5: разова доза препарату-кандидата для п/ш введення (окрелізумаб для п/ш введення 1200 мг [об'єм 30 мл]) <p>Після розгляду Комітетом з моніторингу безпеки (SMC) попередніх даних з ФК під час фази підвищення дози, дозу для останніх 6 пацієнтів, рандомізованих у когорту A5, було змінено на 920 мг окрелізумабу (об'єм 23 мл).</p> <p>Фаза продовження застосування дози:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Усі пацієнти отримували дозу окрелізумабу для п/ш введення, еквівалентну дозі 600 мг для в/в введення (дозу препарату-кандидата для п/ш введення 1200 мг або остаточну оптимальну дозу препарату для п/ш введення 920 мг після її підбору) кожні 24 тижні протягом періоду до 3 років.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Окрелізумаб для в/в введення <i>Склад</i> Окрелізумаб для в/в введення 30 мг/мл.</p> <p><i>Схема застосування</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Когорта AA: пацієнти отримували 600 мг окрелізумабу у вигляді в/в інфузії як першу дозу в цьому дослідженні. - Пацієнти, які отримували низьку дозу форми для п/ш введення (\leq 600 мг окрелізумабу для п/ш введення; когорти A1–A3 та B1–B3) у фазі підвищення дози, отримували 600 мг окрелізумабу для в/в введення через 3 місяці після першої п/ш ін'єкції, щоб забезпечити терапевтичний ефект, поки не буде підібрано дозу для п/ш введення для фази продовження застосування дози. «Компенсаторну дозу» 600 мг внутрішньовенно вводили у вигляді разової інфузії у когортах A1–A3 та у вигляді двох в/в інфузій по 300 мг з інтервалом 14 днів у когортах B1–B3.

15. Супутня терапія	Наведено у звіті про клінічне випробування (CSR) дослідження CN41144.
16. Критерії оцінки ефективності	Остаточна модель була використана для прогнозування індивідуальних експозицій (AUC_{W1-12} , AUC_{W1-24} , C_{max} та T_{max}) для всіх пацієнтів після введення першої дози. Моделювання проводили для візуалізації ФК профілів після введення 900 мг п/ш кожні 24 тижні та 600 мг в/в кожні 24 тижні (першу дозу вводили у вигляді двох інфузій по 300 мг з інтервалом у два тижні); ці дози вводили пацієнтам, які раніше не отримували лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується
18. Статистичні методи	<p>Аналіз популяційної ФК проводили з використанням підходу нелінійного зі змішаними ефектами моделювання за допомогою програмного забезпечення NONMEM, версія 7.5.1 (ICON Development Solutions).</p> <p>Значення цільової функції NONMEM пропорційне мінус подвоєному значенню логарифма правдоподібності даних. Тому різниця у значеннях цільової функції між ієрархічними моделями може бути використана для порівняння різних моделей як один з критеріїв вибору моделі. Ця різниця асимптотично χ^2 розподілена зі ступенями свободи, що дорівнюють різниці в кількості параметрів між двома моделями. Р-значення 0,01 для одного додаткового параметра відповідає різниці у цільовій функції 6,64.</p> <p>Оцінки параметрів моделі були представлені з мірою невизначеності оцінок (стандартна помилка оцінок, отримана за допомогою коваріаційного кроку NONMEM).</p> <p>Точність оцінок була забезпечена для всіх оцінених параметрів моделі (асимптотичні відносні стандартні похибки та асимптотичні 95% довірчі інтервали).</p> <p>Також було проведено моделювання оцінок прогностичної здатності моделі (VPC) та візуальні оцінки точності прогнозу з похибкою на прогноз (pVPC).</p> <p>Було застосовано процедуру нормованого розподілу помилок прогнозу (NPDE). Для кожного спостереження розбіжність прогнозу визначали як процентиль цього спостереження в прогнозованому розподілі 1000 значень, змодельованих за допомогою моделі.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Наведено у звіті про клінічне випробування (CSR) дослідження CN41144.
20. Результати ефективності	<p>ФК окреліумабу у пацієнтів з РС описували за допомогою двокамерної моделі та залежним від часу кліренсом. Для моделі п/ш введення було додано послідовне всмоктування першого порядку, повільне всмоктування до $MTIME$ і швидке всмоктування після нього, що добре описує ФК дані після п/ш введення.</p> <p>Розрахункова біодоступність окреліумабу після підшкірного застосування становила 71,7% (95% ДІ: 66,8–76,6%). Маса тіла є основною коваріатою для ФК окреліумабу, і тому різна маса тіла</p>

	<p>в різних дослідженнях призводить до різних ФК значень. Крім того, слід мати на увазі, що залежний від часу кліренс призводить до приблизно 20% різниці у значеннях ФК між пацієнтами, які раніше не отримували лікування, та пацієнтами, які раніше отримували лікування.</p> <p>Для подальшого дослідження фази 3 дозу для п/ш введення слід підбирати так, щоб 25-й процентиль розподілу експозиції (AUC) збігався з 25-м процентилем розподілу експозиції після в/в введення 600 мг, щоб гарантувати, що пацієнти, у яких показники знаходяться в нижньому діапазоні розподілу експозиції після п/ш введення, також отримують достатній терапевтичний ефект від застосування окреліумабу. Виходячи з порівняння значень AUC, доза 900 мг для п/ш введення, ймовірно, дозволить досягти цієї мети. Для забезпечення можливості введення за допомогою передбачуваного на цей момент пристрою для п/ш введення з концентрацією 40 мг/мл, доза 900 мг була округлена до 920 мг, що відповідає об'єму заповнення пристрою 23 мл.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується
22. Висновок (заключення)	<p>Розроблена модель п/ш введення, яка враховує послідовне всмоктування першого порядку, повільне всмоктування до MTIME і швидке всмоктування після нього, добре описує ФК дані після п/ш введення. Діагностичні графіки показали, що застосовність моделі була достатньою. Графіки міжіндивідуальних випадкових ефектів у порівнянні з коваріантами показали, що модель точно описує початково визначені зв'язки між коваріантами. Діагностичні графіки, побудовані на основі моделювання (VPC та NPDE), підтвердили хороші прогностичні властивості моделі.</p> <p>Очікується, що доза 920 мг при п/ш введенні забезпечить порівнянну експозицію в порівнянні з затвердженою дозою 600 мг в/в, і тому вона була обрана для наступної фази 3 дослідження.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Головач Ігор Євгенійович

(ПІБ)