

Annex 29
 to the Procedure for Conducting Expert
 Evaluation of Registration Materials
 Pertinent to Medicinal Products
 Submitted for the State Registration (Re-
 Registration) and for Expert Evaluation
 of Materials about Introduction of
 Changes to Registration Materials during
 the Validity Period of Registration
 Certificate (item 4 section IV)

Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if any):	TEZSPIRE® (INN: Tezepelumab) Solution for injection 210 mg/1.91 ml (110 mg/mL)
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	<i>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance</i>
2) studies conducted	<input checked="" type="checkbox"/> yes no if no, please justify
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	The dynamic and competitive binding characteristics of tezepelumab were characterized (Study R20070415). The ability of Tezepelumab neutralize human and cynomolgus functional activity was demonstrated (Study R20070150). The ability of Tezepelumab to block TSLP-induced activity in whole blood assays was demonstrated (Study R20070151). Demonstration that Tezepelumab does not bind mouse or rabbit TSLP (Study 154365). In vivo studies were conducted in mouse models to evaluate the biological impact of blocking TSLP on inflammation in the lung; these studies used a murine surrogate anti-TSLP antibody (referred to as M702) owing to the lack of cross reactivity between these species (Quentmeier et al, 2001, Pandey et al, 2000). Efficacy of a mouse anti-TSLP surrogate M702 in an OVA induced asthma model (Study R20070146), a TSLP challenge model (Study R20070148) and a model of skin inflammation (Study R20070147) was shown.
2) Secondary pharmacodynamics	No formal secondary pharmacodynamic studies have been conducted with tezepelumab. Please refer to the Safety Pharmacology Section.
3) Safety pharmacology	Effects of tezepelumab on cardiovascular, respiratory, and neurobehavioral endpoints were evaluated in a single dose GLP safety pharmacology study in 4 male telemetered cynomolgus monkeys (Study 109453). There were no treatment-related effects on cardiovascular function, respiratory rate, neurological behavior and body temperature after tezepelumab administration as a single IV dose of 300 mg/kg. For safety pharmacology endpoints performed as components of the GLP repeat dose studies in cynomolgus monkeys (at doses up to 300 mg/kg administered SC every 7 days (Q7D) for 1, 3, and 6 months; at up to 300 mg/kg IV Q7D for 1 month; and at 50 mg/kg IV Q7D for 6 months), there were no tezepelumab-related adverse findings in assessments of the central nervous (clinical observations of behaviour) and body temperature, respiratory (rate), renal



Копія вірна *lll*

	(urinalysis), and cardiovascular systems (assessment of heart rate and electrocardiogram), nor any treatment-related adverse effects on microscopic pathology of related tissues including heart, lungs, and kidney.
4) Pharmacodynamic interactions	No pharmacodynamic drug interaction studies were performed.
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	Tezepelumab was quantified in cynomolgus monkey serum for non-GLP studies 108662 and 109742, and for GLP toxicology studies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods. For Study 108662, a qualified sandwich ELISA was performed with a lower limit of quantitation (LLOQ) of 20 ng/mL and an upper limit of quantitation (ULOQ) of 1000 ng/mL. For studies 109742, 108823, 108448 and 111874 a validated bridging ELISA was performed (method MET-001651, validation report 109569). For studies 108824 and 108825, a validated bridging ELISA was performed (Method ICD351.1 v1.02, validation report HDU2). The same general method was used as described above to quantify tezepelumab in cynomolgus monkey serum (including maternal and infant serum) and cynomolgus monkey milk. The LLOQ was 100 ng/mL and the ULOQ was 5000 ng/mL.
2) Absorption	<p>Single Dose (Studies 108662 and 109742):</p> <p>After a single SC administration of tezepelumab in cynomolgus monkeys, exposure, as assessed by C_{max} and AUC_{0-t} increased approximately dose proportionally in the dose range from 0.1 to 50 mg/kg. The bioavailability for SC administration at the dose of 5 mg/kg was approximately 73%. C_{max} was reached after single-dose SC administration (T_{max}) 3 to 4 days post dosing. The mean terminal half-life for SC and IV administration of tezepelumab ranged approximately from 10 to 14 days. Tezepelumab had a relatively low apparent clearance ranging from 3.67 to 5.99 mL/day/kg. The volume of distribution at steady-state (V_{ss}) was similar to the plasma volume of a typical cynomolgus monkey with the value of 50.5 mL/kg, indicating limited extravascular distribution. The pharmacokinetics of tezepelumab were linear under the investigated dose range.</p> <p>Multiple Dose Studies:</p> <p>One-month Subcutaneous Injection Toxicity Study of Tezepelumab in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase (Study 108823):</p> <p>Following SC administration of tezepelumab once weekly for 4 weeks, serum exposure to tezepelumab, as measured by C_{max} and AUC_{0-t}, increased approximately dose proportionally for combined males and females within the 30 to 300 mg/kg dose range.</p> <p>Mean trough serum tezepelumab concentrations at predose on days 8, 15, 22 and 7 days post the fourth dose on Day 22 kept increasing and did not reach the steady state after 4 weekly SC administrations of tezepelumab, which was consistent with the long half-life of 10 to 14 days observed in single-dose pharmacokinetic studies in cynomolgus monkeys. Neutralizing antibodies were detected on Day 113 in one female and Day 141 in one</p>



[Handwritten signature]

male at 100 mg/kg.

The formation of neutralizing ADA did not affect exposure to tezepelumab during the dosing phase, and since all animals had similar levels of bioactive drug, there was no impact on the toxicological evaluation of tezepelumab.

One-month Intravenous Injection Toxicity Study of Tezepelumab in Cynomolgus Monkeys with a 4-month Treatment-free Phase (Study 111874):

After weekly IV dosing for 1 month, observed mean accumulation ratio was 1.55 and 1.43, at 50 and 300 respectively indicating limited accumulation. Binding ADA were detected in a minority of animals during the dosing phase and all animals were included in the toxicokinetic evaluation. Binding ADA were also detected during the recovery phase in 1 of 4 control animals and 2 of 4 animals at 300 mg/kg. One animal at 300 mg/kg tezepelumab developed neutralizing ADA on Day 57. The formation of neutralizing ADA did not affect exposure to tezepelumab during the dosing phase, and since all animals had similar levels of bioactive drug, there was no impact on the toxicological evaluation of tezepelumab. All dosed animals maintained biologically active tezepelumab up to the last sampling day in the dosing phase (Day 22 at 168h post dose).

Three-month Subcutaneous Injection Toxicity Study of tezepelumab in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase (Study 108448):

The exposure to tezepelumab increased approximately dose proportionally from 50 to 300 mg/kg after SC administration of tezepelumab once weekly for 13 weeks. The median tmax occurred between 1 to 3 days after SC administration.

Six-month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of Tezepelumab in Cynomolgus Monkeys with a 5-month Treatment-free Phase (Study 108824):

After the first dose, mean Cmax and AUC0-168 increased approximately dose proportional (by 5.9- and 5.4-fold for a 6.0-fold increase in dose, respectively) and slightly less than dose proportional on Day 176 (by 4.1- and 3.8-fold for a 6.0-fold (50 to 300 mg/kg/dose) increase in dose, respectively). Mean accumulation after 6 months was 2.44 and 1.74 - fold after weekly SC administration at 50 and 300 mg/kg, respectively and 1.73-fold after weekly IV administration at 50 mg/kg.

Maternal, Embryo-fetal, and Neonatal Toxicity Study of Tezepelumab Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with a 6.5-month Postnatal Evaluation (Study No. 108825):

Exposure to tezepelumab increased approximately dose proportionally from 50 to 300 mg/kg. Mean accumulation ratios from the first dose and the last (18th) dose to pregnant animals were 2.23 at 50 mg/kg and 1.51 at 300 mg/kg, respectively. In general, tezepelumab concentration in milk was < 1% of the serum tezepelumab concentration at 50 and 300 mg/kg. Infant tezepelumab serum concentrations were higher than the maternal tezepelumab serum concentrations on Postpartum Day 7/Birth Day 7 (PPD7/BD7) and PPD28/BD28 at 50



	mg/kg, and PPD91/BD91 and PPD180/BD180 at 300 mg/kg. Similar postpartum/postnatal serum ratios (PPD28/PPD7 and BD28/BD7) suggest that tezepelumab was clearing at a constant rate from both the mother and the infant. In conjunction with the findings of very low milk concentrations postpartum, these data suggest that the majority of the tezepelumab transfer to the infant took place in utero.
3) Distribution	No specific in vitro or in vivo tissue distribution studies with tezepelumab have been conducted as it is an IgG, and the distribution of tezepelumab is likely restricted to the extracellular fluid (Ryman and Meibohm 2017). Also, in the pharmacokinetic study (108662) Vss in cynomolgus monkey was approximately 50 mL/kg which is similar to the plasma volume, indicating limited extravascular distribution.
4) Metabolism	No in vitro or in vivo metabolism studies with tezepelumab have been conducted. Tezepelumab is a monoclonal antibody and therefore its expected metabolism is degradation to small peptides and amino acids. No active metabolite is expected for tezepelumab.
5) Excretion	Excretion studies with tezepelumab have not been conducted. Tezepelumab is a monoclonal antibody and therefore its expected elimination is through the intrinsic clearance by the reticuloendothelial system in the same way as that for an endogenous IgG. No renal excretion is expected for tezepelumab since the molecular weight is higher than the glomerular filtration threshold. The concentration of tezepelumab in milk was generally <1% of serum concentration post-partum in cynomolgus monkey indicating limited excretion via milk in lactating cynomolgus monkey.
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	No tezepelumab-related pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted. With respect to modulation of metabolism by concomitant medications, pharmacokinetic drug interactions are not anticipated because of minimal involvement of CYP enzymes in the metabolism of tezepelumab.
7) Other Pharmacokinetic Studies	Other pharmacokinetic studies with tezepelumab have not been conducted.
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	Acute toxic effects of tezepelumab were evaluated in a single IV-dose safety pharmacology study (Study 109453). There were no signs of tezepelumab acute toxicity after a single IV dose of 300 mg/kg.
2) Repeat-Dose Toxicity	One-month Subcutaneous Injection Toxicity Study of Tezepelumab in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase (Study 108823; GLP): A study with repeat tezepelumab SC injection (weekly on Days 1, 8, 15, and 22; 4.3 mL/kg dose volume) at 0, 30, 100, or 300 mg/kg was conducted in cynomolgus monkeys. Three animals/gender/group were necropsied on Day 29 with the remaining two animals/gender/group necropsied after 4-months of observation (Recovery Day 114). The only clinical pathology finding considered a minor effect of tezepelumab administration was minimally lower cholesterol for 300 mg/kg/dose males and females on Day 29 of the dosing phase. This finding was not considered adverse due to the small magnitude of the change, and it was not observed at the end of the recovery phase. Tezepelumab administration had no effect on



Копія вірна

[Handwritten signature]

anatomic pathology. In conclusion, there were no adverse findings when tezepelumab was administered weekly via the SC route to male and female monkeys at doses of 30, 100, and 300 mg/kg/dose for 4 weeks. Therefore, the NOAEL in this study was 300 mg/kg/dose.

One-month Intravenous Injection Toxicity Study of Tezepelumab in Cynomolgus Monkeys with a 4-month Treatment-free Phase (Study 111874; GLP):

A study with repeat tezepelumab IV injection (weekly on Days 1, 8, 15, and 22; 4.3 mL/kg dose volume) at 0, 50, or 300 mg/kg was conducted in cynomolgus monkeys. Three animals/gender/group were necropsied on Day 29 with the remaining two animals/gender/group in the control and 300 mg/kg groups necropsied after 4 months of observation (Recovery Day 113).

No test article-related organ weight changes were noted, and no macroscopic or microscopic observations were associated with the test article. A microscopic finding in the kidney of one dosing phase male given 300 mg/kg/dose was medial hyperplasia of medium size arteries with perivascular infiltrates. This vascular change in the kidney was considered of uncertain relationship to the test article, but was not present at the treatment-free necropsy (or other longer duration tezepelumab studies) and was not considered adverse. In conclusion, there were no adverse findings when tezepelumab was administered weekly via the IV route to male and female monkeys at doses of 50 and 300 mg/kg/dose for 4 weeks. Therefore, the NOAEL in this study was 300 mg/kg/dose.

Three-month Subcutaneous Injection Toxicity Study of tezepelumab in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase (Study 108448; GLP):

A toxicity study with weekly tezepelumab SC injection (4.3 mL/kg dose volume) for 3-months at 0, 50, 100, or 300 mg/kg was conducted in cynomolgus monkeys. Four animals per gender per group were necropsied on Day 93 with remaining animals (2/gender/group) necropsied on Recovery Day 155 after an additional 5 months (22-weeks) of dose-free observation.

Increased perivascular mononuclear cell infiltrates of mild severity were observed upon microscopic examination of the test article and KLH injection sites in treated animals at the dosing phase necropsy. Tezepelumab administration resulted in mildly to moderately lower mean anti-KLH IgG antibody titers in combined males and females given 300 mg/kg/dose that were statistically significant ($p \leq 0.05$) when compared with controls. The lower mean anti-KLH IgG antibody titers for these animals may be related to a tezepelumab pharmacological effect, but not considered adverse since no changes related to infection were observed in the study. Certain animals given the 50 or 100 mg/kg/dose showed reduced anti-KLH IgG titers; however, mean values were not statistically significant at these tezepelumab doses. Tezepelumab administration had no toxicologically important effects on clinical pathology test results. The only test article-related clinical pathology finding, minimally decreased cholesterol for males and females given 300 mg/kg/dose, was present from Study Day 29 through Study Day 93 and exhibited reversibility during the treatment-free phase. No test article-related effects were observed on organ weights or macroscopic



[Handwritten signature]

findings in animals euthanized at the termination of dosing or after the treatment-free phase.

In conclusion, test article-related findings included a slight decrease in serum cholesterol in both sexes at the 300 mg/kg dose, a statistically significant ($p \leq 0.05$) decrease in anti-KLH IgG antibody titers in combined males and females at the 300 mg/kg dose, and an increase in perivascular mononuclear infiltrates at the test article and KLH dose injection sites. The decreases in cholesterol and the mononuclear infiltrates at the test article injection sites were not evident at the end of the treatment-free phase. None of the effects noted were considered adverse because of their low grade severity and reversibility; thus, the NOAEL is the highest dose, 300 mg/kg/dose.

Six-month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of Tezepelumab in Cynomolgus Monkeys with a 5-month Treatment-free Phase (Study 108824; GLP):

A toxicity study (see Report 108824) with weekly tezepelumab subcutaneous or intravenous injections (4.3 mL/kg dose volume for both groups) for 6-months at 0 (both IV and SC groups), 50 (both IV and SC groups), or 300 (SC only) mg/kg was conducted in cynomolgus monkeys. Four animals per gender per group were necropsied on Day 183 (except for the IV control group where 2/gender/group were necropsied) with remaining animals (2/gender/group) in the subcutaneous control, 50 mg/kg IV, and 300 mg/kg SC groups necropsied on Recovery Day 155 after an additional 5-months (22-weeks) of dose-free observation.

One 50 mg/kg/dose IV female was euthanized on Study Day 156 (one day post dose) due to poor clinical condition. The poor clinical condition of this animal was attributed to anti-tezepelumab antibodies that formed circulating immune complexes (CIC).

The test article had no effect on clinical signs, menstrual cycles, sperm parameters, body weight, physical, ophthalmic, or ECG examinations, vital signs, or peripheral blood immunophenotyping. Mildly decreased cholesterol was the only test article-related clinical pathology effect in animals that survived until the end of the dosing phase. Decreased cholesterol was observed in all tezepelumab treated groups at all dosing phase collections and the finding was reversed at the end of the treatment-free phase.

At the end of the dosing and treatment-free phases, no organ weight effects, or macroscopic observations were attributed to the test article. In the SC injection sites of animals at 300 mg/kg/dose, a test article-related, reversible, increased incidence of minimal to slight perivascular infiltrates occurred in the dermis and/or subcutis.

In conclusion, mildly decreased serum cholesterol was noted in all treatment groups. One 50 mg/kg/dose IV female was euthanized on Study Day 156 because of the sequelae of CIC formation resulting from anti-tezepelumab antibodies, which was not considered a direct tezepelumab effect. CIC are not relevant to human risk assessment since ADA formation to a human protein in



[Handwritten signature]

	monkeys does not predict ADA formation in humans. For this reason and because there were no adverse findings in other animals following IV administration, the NOAEL for IV administration is 50 mg/kg/dose.
3) Genotoxicity: in vitro	According to the current guidelines on the preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals (ICH S6 R1 [ICH, 2011]), the range and type of standard studies evaluating genotoxicity routinely conducted for pharmaceuticals are not applicable for biotechnology-derived pharmaceuticals such as tezepelumab. Therefore, no studies evaluating the genotoxic or mutagenic potential of tezepelumab have been conducted. Tezepelumab is a large protein molecule that is not expected to cross the nuclear or mitochondrial membrane and to interact directly with DNA or other chromosomal material inside the nucleus. Tezepelumab is a human mAb composed entirely of naturally occurring amino acids and contains no inorganic or synthetic organic linkers or other non-protein portions. Thus, it is highly unlikely that tezepelumab would react directly with DNA or other chromosomal material.
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	
4) Carcinogenicity:	The repeat IV or SC dose toxicity studies of up to 6-months dose duration with tezepelumab showed no evidence of proliferative or pre-neoplastic effects in cynomolgus monkeys as well as no opportunistic infections or any effects on lymphoid organ weight or histopathology, and thus do not raise any concerns that chronic treatment with tezepelumab would increase lifetime malignancy risk. Tezepelumab does not cross-react to murine or rat TSLP, thus precluding a direct evaluation of tezepelumab carcinogenic risk in a 2-year rodent bioassay. As well, cynomolgus monkey is not generally considered a suitable model for in vivo carcinogenicity assessment. Since direct tezepelumab in vivo carcinogenicity assessment is not feasible, alternative in vivo options were considered and a weight of evidence risk assessment was initiated based on review of available literature. The existing TSLP literature, including studies with TSLP-deficient mice to characterize carcinogenic potential of TSLP blockade in rodents do not suggest that chronic treatment with tezepelumab would interfere with tumor immune surveillance. Performance of additional in vivo studies with these models were considered unlikely to significantly impact the conclusions of current experimental results. Therefore, it was determined that additional nonclinical studies would not offer new significant clinically relevant data to inform the risk.
Long-term studies	
Short- or medium-term studies	
Additional studies	
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	
Fertility and early embryonic development	Assessment of indirect male fertility endpoints (semen analysis consisting of motility, density and morphology assessments), organ weights (prostate, testis, and epididymis), macroscopic and histopathology (prostate, seminal vesicles, epididymis, testis) were conducted in



[Handwritten signature]

	<p>sexually mature cynomolgus monkeys during the GLP 6-month repeat-dose study (see Report 108824) with weekly IV injection (0 or 50 mg/kg) or SC injection (0, 50, or 300 mg/kg). No tezepelumab-related differences were noted for any sperm evaluation parameter at either necropsy time point. Additionally, there were no tezepelumab-related changes noted for organ weights and macroscopic and microscopic pathology for male reproductive tissues.</p> <p>Assessment of indirect female fertility endpoints [menses cycle, organ weights (menses cycle, organ weights [ovaries and uterus]), macroscopic and histopathology (ovaries, uterus, cervix, vagina, and mammary gland)] were conducted in sexually mature cynomolgus monkeys during the GLP 6-month repeat-dose study (see Report 108824) with weekly IV injection (0 or 50 mg/kg) or SC injection (0, 50, or 300 mg/kg). No tezepelumab-related effect on menstruation was evident. Additionally, there were no tezepelumab-related changes in organ weights, or macroscopic and microscopic pathology for female reproductive tissues.</p>
Embryotoxicity	No development toxicity studies with tezepelumab were conducted to evaluate early embryonic development to implantation as it is not practical to do mating studies in cynomolgus monkeys.
Prenatal and postnatal toxicity	<p>Maternal, Embryo-fetal, and Neonatal Toxicity Study of Tezepelumab Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with a 6.5-month Postnatal Evaluation (Study No. 108825; GLP):</p> <p>A pre- and post-natal development study was conducted in cynomolgus monkeys following IV administration of tezepelumab. In this study, pregnant cynomolgus monkeys (14-23/group) received weekly IV injections of 0 (vehicle control), 50, or 300 mg/kg tezepelumab. Doses were given weekly from Gestation Day (GD) 20-22 through parturition, with subsequent monitoring of mothers and infants after delivery until Postpartum Day (PPD) [or Birth Day (BD) for infants] 180 ± 2 days (single KLH challenge; 6 infants) or BD195 ± 1 day (dual KLH challenge; 28 infants).</p> <p>There were no tezepelumab-related adverse maternal, fetal, or infant effects. Exposure to tezepelumab had no abortifacient effect. There were no effects on fetal ultrasound measures, gestation length, or infant body weight. Taken together, the data did not indicate any test article-related effects on fetal survival, growth, and development. For all infants evaluated during the 6.5-month postnatal period, there were no test article-related changes in clinical signs, body weight, infant measurements, neurobehavioral assessment, hematologic parameters, peripheral blood lymphocyte immunophenotypes, anti-KLH humoral immune responses, external, visceral, or skeletal evaluations. In conclusion, the maternal and infant NOAEL is 300 mg/kg, the highest dose tested.</p>
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	Studies in juvenile animals were not conducted. In the completed toxicology studies, the toxicology of tezepelumab was assessed in animals ranging from 0 to 6.5 months and 3 to 4 years of age (general repeat-dose studies), which correspond to human ages 0 to 2 and 12 to 16 years of age, respectively. No toxicity directly attributed to tezepelumab was observed in any study and



Копія вірна

[Handwritten signature]

	no age-related differences in the toxicity profile were observed.
6) Local Tolerance	Local tolerance was assessed by macroscopic, and microscopic examinations of tezepelumab injection sites during the repeat-dose (see Reports 108823, 108874, 108448 and 108824) toxicity studies and in a rabbit local tolerance study. No tezepelumab-related adverse changes were observed for the injection sites of the repeat-dose toxicity studies. In the 3-month repeat-dose study (Report 108448), increased perivascular mononuclear cell infiltrates of mild severity were observed upon microscopic examination of the test article and KLH injection sites in treated animals at the dosing phase necropsy. These perivascular infiltrates were not dose-dependent in incidence/severity and were not observed at the tezepelumab injection sites after the treatment-free phase. In the 6-month repeat-dose study (Report 108824), microscopic examination showed a test article-related, reversible, increased incidence of minimal to slight perivascular infiltrates occurred in the dermis and/or subcutis of the 300 mg/kg/dose SC injection sites.
7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	As per ICH S6(R1), ICH S8 (Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals), and guidance for industry (The non-clinical Safety Evaluation of the Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics; June 2023), no stand-alone assessments of antigenicity/immunogenicity or immunotoxicity have been conducted with tezepelumab. These end points have instead been evaluated as part of the repeat dose toxicity studies. As expected for a human protein, ADA (immunogenicity) developed in several animals during the dosing and/or treatment-free phase. The formation of ADA did not interfere with the tezepelumab toxicological evaluation in this study as bioactive tezepelumab serum levels were maintained throughout the study. Additionally, in the 6-month cynomolgus monkey study, one 50 mg/kg/dose IV female was euthanized on Study Day 156 (one day post dose) due to poor clinical condition. The poor clinical condition of this animal was attributed to anti-tezepelumab antibodies that formed circulating immune complexes (CIC).
Immunotoxicity	In the nonclinical studies, immune assessments (immunophenotyping [total T cells, helper T cells, Cytotoxic T cells, and populations of NK cells and B cells, and monocytes (ePPND study only)], hematologic analyses, and pathologic examinations of immune tissues) in animals administered tezepelumab up to 6-months dosing duration showed no test article related adverse effects on the immune system. As previously noted, some statistically significant changes in T-cell dependent antigen response [anti-KLH antibodies] were observed in the 3-month study, but similar findings were not evident in offspring in the subsequent ePPND study.
Mechanistic studies	Mechanistic studies were not conducted.
Dependence	Dependence studies have not been conducted with tezepelumab because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies or in clinical trials.
Metabolites toxicity	Tezepelumab is a monoclonal antibody and therefore its



	<p>expected metabolism is degradation to small peptides and amino acids; therefore, no metabolites toxicity studies were conducted.</p>
Impurities toxicity	<p>There were no impurities of concern that necessitated impurities toxicity studies.</p>
Other	<p>Tezepelumab was evaluated for its potential to bind off-target tissues or receptors. Tezepelumab is a fully human monoclonal antibody, and thus a tissue cross-reactivity study was conducted using panels of normal tissues for monkey and human as recommended in the FDA guideline "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use" (FDA Guidance, 1997).</p> <p>The cross-reactivity of biotinylated tezepelumab (AMG 157-Bio) was evaluated in a GLP tissue cross-reactivity study at concentrations of 1 µg/mL and 50 µg/mL using cryosections of normal human and cynomolgus monkey tissues (see Report 108668). AMG 157-Bio-specific staining was not detected in the human, or cynomolgus monkey tissue panels examined. This finding may be explained because TSLP is not expressed in these tissues as it is during inflammation or other physiological processes. AMG 157-Bio produced moderate to intense staining of positive control TSLP-coated beads, no staining of negative control Human Serum Albumin (HSA)-coated beads, and minimal background staining of tissues. The positive and negative control results verify that the assay system was functioning properly.</p>
5. Preclinical study conclusions	<p>The nonclinical development program for tezepelumab was conducted in various cellular assay systems, and in the mouse, rabbit, and cynomolgus monkey, to evaluate the pharmacology, pharmacokinetics, general toxicology, reproductive and developmental effects of tezepelumab.</p> <p>Pharmacology studies aimed to characterize the binding affinity, specificity, potency and pharmacodynamic effects of tezepelumab on cells expressing the heterodimeric TSLP receptor (IL-7Rα and TSLPR chains). Expression of the heterodimeric TSLP receptor is reported in a variety of human cells including dendritic cells, mast cells, lymphocytes, basophils and monocytes. Studies also aimed to characterize the activity of tezepelumab against both human and cynomolgus TSLP protein to assess the suitability of cynomolgus monkey for toxicology studies. In vitro bioassays were used to characterize the ability of tezepelumab to neutralize recombinant and native human and cynomolgus monkey TSLP mediated bioactivities on both primary and cell lines stably expressing the functional heterodimeric TSLP receptor. In vivo studies were conducted in mouse models to evaluate the biological impact of blocking TSLP on inflammation in the lung; these studies used a murine surrogate anti-TSLP antibody (referred to as M702) owing to the lack of cross reactivity between these species (Quentmeier et al, 2001, Pandey et al, 2000).</p> <p>Pharmacokinetic data were obtained from single-dose subcutaneous (SC) and intravenous (IV) pharmacokinetic studies conducted in cynomolgus monkeys. Toxicokinetic (TK) data were obtained from repeat-dose SC and IV toxicology studies up to 6 months dosing duration and an IV reproductive toxicology study conducted in</p>



Копія вірна

[Handwritten signature]

cynomolgus monkeys. Serum concentrations of tezepelumab were also measured in a single dose safety pharmacology study to confirm exposure but no toxicokinetic evaluation was done as this was only a single sample taken to confirm exposure. After single SC administration of tezepelumab in cynomolgus monkeys, tezepelumab exhibited linear kinetics over the 0.1 to 50 mg/kg dose range. The mean terminal half-life ($t_{1/2, z}$) ranged approximately from 10 to 14 days. Following SC administration, the median time to achieve maximum observed serum concentration (t_{max}) was 3 to 4 days. The bioavailability for SC administration at the dose of 5 mg/kg was approximately 73%. In the 6-month toxicology study in cynomolgus monkeys, exposure increased approximately dose proportionally over the range of 50 to 300 mg/kg and was comparable (<2 fold different) between males and females. In the maternal, embryo-fetal, and neonatal toxicity study, tezepelumab concentration in milk was <1% of the serum concentration at 50 and 300 mg/kg and a similar clearance rate was observed in the maternal animal and in the infant during the treatment free phase. In conjunction with the findings of very low milk concentrations postpartum, these data suggest that the majority of the tezepelumab transfer to the infant occurred in utero, but the possibility of transfer from the maternal animal to the infant via milk cannot be excluded.

Cynomolgus monkey was selected as the pharmacologically relevant animal model for nonclinical safety assessment based on tezepelumab binding to human and cynomolgus monkey TSLP with picomolar affinity, and neutralized human and cynomolgus monkey TSLP with subnanomolar potency. Tezepelumab did not cross react with mouse, rat, or rabbit TSLP.

The tezepelumab single dose acute toxicity was assessed as part of a safety pharmacology study in cynomolgus monkeys. There were no signs of IV tezepelumab acute toxicity at a dose of 300 mg/kg. In all performed repeat-dose toxicology studies, the NOAEL was the highest dose tested (up to 300 mg/kg) for each route of administration (IV and SC). Non-adverse minimally to mildly decreased serum cholesterol at the 300 mg/kg dose level was observed in most repeat-dose studies. The reversibility of the effect on serum cholesterol was confirmed during the recovery phases.

In a 3-month study, the T-cell dependent antibody response was evaluated by measuring the antibody response to KLH. Mean anti-KLH IgG titers were mildly to moderately decreased at 300 mg/kg. At 50 and 100 mg/kg, IgG titers were sporadically reduced but the changes were not statistically significant. Reduced anti-KLH IgG antibody titers may be related to the pharmacology of tezepelumab, even though not considered adverse since no changes related to infection were observed in the study. Similar changes in KLH titers were not evident in offspring in a subsequent cynomolgus ePPND study.

In a 6-month study, one female animal in the 50 mg/kg IV group was euthanized on Day 156 because of poor clinical condition (swollen and limited use of the left hind leg, blue and red skin on the left and right hind legs, and red skin on both arms). The poor clinical condition was



[Handwritten signature]

attributed to complications resulting from ADA and CIC formation. On Day 156, this euthanized animal was positive for CIC. Drug bioactivity decreased on Day 57, and levels were below quantitative limit on Day 113. The decreased serum tezepelumab concentration was attributed to increased clearance by ADA. Clinical pathology (moderately lower red cell mass, platelet count, total protein, and albumin, and mildly higher fibrinogen and globulin) and microscopic findings (acute vascular/perivascular inflammation, thrombi, hemorrhage, and multiple epidermal infarcts) were also attributed to CIC formation. Of note, CIC formation in the monkey is not predictive of CIC formation in humans (as per ICH Guideline S6 (R1) [ICH, 2011]) and does not contribute to the human risk profile assessment. All surviving animals in the 6-month study were negative for CIC and did not have similar findings. The formation of ADA in this study did not interfere with the tezepelumab toxicological evaluation in this study as bioactive tezepelumab serum levels were maintained throughout the study (except in the euthanized animal; Day 183 was the last sampling timepoint).

Local tolerance assessed by macroscopic and microscopic evaluations of tezepelumab infusion/injection sites in the single and repeated-dose cynomolgus toxicity studies and in a rabbit local tolerance study found no tezepelumab-related adverse changes. In the 3-month and 6-month repeat-dose studies, test article-related, non-adverse, and reversible, increased incidence of perivascular infiltrates occurred in subcutaneous injection sites. In the nonclinical studies, immune assessments in animals administered tezepelumab up to 6-months dosing duration showed no test article related adverse effects on the immune system. As previously noted, some statistically significant changes in T-cell dependent antigen response [anti-KLH antibodies] were observed in the 3 month study, but similar findings were not evident in offspring in the subsequent ePPND study.

Female and male fertility were indirectly assessed as components of the GLP 6-month repeat dose study and there were no tezepelumab-related adverse effects noted. In a maternal, embryo-fetal, and neonatal toxicity study, tezepelumab was administered IV to pregnant female cynomolgus monkeys at 0, 50, or 300 mg/kg weekly from approximately gestation day 20 until parturition. The infants were studied until 6.5 months post-birth. There were no tezepelumab-related effects (maternal, fetal, or infant) up to 300 mg/kg. For all infants evaluated during the 6.5-month postnatal period, there were no tezepelumab-related changes in clinical signs, body weight, infant measurements, neurobehavioral assessment, hematologic parameters, peripheral blood lymphocyte immunophenotypes, anti-KLH humoral immune responses, external, visceral, or skeletal evaluations. The NOAEL for this study was 300 mg/kg.

In the repeat IV or SC dose nonclinical studies of up to 6-months dose duration, tezepelumab showed no evidence of proliferative or pre-neoplastic effects in cynomolgus monkeys. Therefore, given the limitations of the available rodent models and the weight of evidence indicating a lack of product-specific concern for the carcinogenicity potential for tezepelumab, it was determined that



Копія вірна

Handwritten signature

additional nonclinical studies would not offer new significant clinically relevant data to inform the risk.

In conclusion, consistent with ICH S6 (R1) guidance, adequate tezepelumab nonclinical safety studies have been conducted that are appropriate to support a marketing authorization for tezepelumab at the recommended dose, route, and schedule of treatment of the proposed indication. These nonclinical safety data provide adequate margins of exposure between the observed 6-month repeat-dose study SC NOAEL (300 mg/kg) and the MRHD of 210 mg SC every 4 weeks (approximately 134 times the MRHD on an AUC at steady state basis, and 128 times the MRHD on a C_{max} at steady state basis). For the IV maternal, embryo-fetal, and neonatal toxicity study, the margins [calculated using GD 139-142 exposure prior to parturition] are approximately 168 times the MRHD on an AUC at steady state basis, and 259 times the MRHD on a C_{max} at steady state basis.

Applicant (registration certificate holder)

Timothy Scott Manetz
(signature)
Timothy Scott Manetz
(full name)



Копія вірна

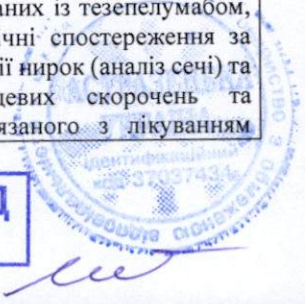
[Handwritten signature]

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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ТЕЗПАЙР (TEZSPIRE®) (МНН: Тезепелумаб) Розчин для ін'єкцій 210 мг/1,91 мл (110 мг/мл)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інше. Нова діюча речовина
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Були охарактеризовані властивості динамічного та конкурентного зв'язування тезепелумабу (дослідження R20070415). Було продемонстровано здатність тезепелумабу нейтралізувати функціональну активність клітин людини та яванської макаки (дослідження R20070150). Було продемонстровано здатність тезепелумабу блокувати активність, індуквану тимусним стромальним лімфопоетином (TSLP), у зразках цільної крові (дослідження R20070151). Було продемонстровано, що тезепелумаб не зв'язує TSLP миші чи кроля (дослідження 154365). Дослідження <i>in vivo</i> проводили на моделях мишей для оцінки біологічного впливу блокування TSLP на запалення в легенях; у цих дослідженнях використовували мишаче сурогатне антитіло до TSLP (позначається як M702) через відсутність перехресної реактивності між зазначеними видами (Quentmeier та ін., 2001, Pandey та ін., 2000). Було продемонстровано ефективність мишачого сурогатного антитіла до TSLP (M702) у моделі астми, індукованої овалбуміном (OVA) (дослідження R20070146), у моделі з провокаційною пробєю TSLP (дослідження R20070148) і в моделі запалення шкіри (дослідження R20070147).
2) вторинна фармакодинаміка	Формальні дослідження вторинної фармакодинаміки тезепелумабу не проводились. Див. розділ «Фармакологія безпеки».
3) фармакологія безпеки	Вплив тезепелумабу на серцево-судинні, респіраторні та нейроповедінкові кінцеві точки оцінювали в дослідженні фармакології безпеки з одноразовим введенням препарату, яке відповідало вимогам належної лабораторної практики (GLP), на 4 самцях яванської макаки із застосуванням телеметричного обладнання (дослідження 109453). Після одноразового внутрішньовенного (в/в) введення тезепелумабу в дозі 300 мг/кг не було виявлено пов'язаного з лікуванням впливу на серцево-судинну функцію, частоту дихання, неврологічну поведінку та температуру тіла. Кінцеві точки фармакології безпеки оцінювали під час досліджень, які відповідали вимогам GLP, з багаторазовим введенням препарату яванським макакам (у дозах до 300 мг/кг підшкірно (п/ш) кожні 7 днів (к7д) протягом 1, 3 та 6 місяців; у дозах до 300 мг/кг в/в к7д протягом 1 місяця; та в дозі 50 мг/кг в/в к7д протягом 6 місяців). Не було виявлено побічних ефектів, пов'язаних із тезепелумабом, при оцінюванні центральної нервової системи (клінічні спостереження за поведінкою), температури тіла, частоти дихання, функції нирок (аналіз сечі) та серцево-судинної системи (оцінка частоти серцевих скорочень та електрокардіограм). Також не було виявлено пов'язаного з лікуванням

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	несприятливого впливу на мікроскопічну патологію відповідних тканин, зокрема серця, легень і нирок.
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Кількісний вміст тезепелумабу в сироватці крові яванських макак визначали в дослідженнях 108662 і 109742, які не відповідали вимогам GLP, а також у токсикологічних дослідженнях, які відповідали вимогам GLP, за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA). Для дослідження 108662 було проведено кваліфікаційний аналіз ELISA у так званому сендвіч-форматі з нижньою межею кількісного визначення (LLOQ) 20 нг/мл і верхньою межею кількісного визначення (ULOQ) 1000 нг/мл. Для досліджень 109742, 108823, 108448 та 111874 було проведено валідований перехідний аналіз ELISA (метод MET-001651, звіт про валідацію 109569). Для досліджень 108824 та 108825 було проведено валідований аналіз ELISA (метод ICD351.1 v1.02, звіт про валідацію HDU2). Такий самий загальноприйнятий метод, як описано вище, застосовували для кількісного визначення тезепелумабу в сироватці крові яванських макак (в тому числі в сироватці матерів і дитинчат) і в молоці яванських макак. LLOQ становила 100 нг/мл, ULOQ — 5000 нг/мл.
2) всмоктування	<p>Одноразове введення (дослідження 108662 і 109742):</p> <p>Після одноразового п/ш введення тезепелумабу яванським макакам експозиція, оцінювана за показниками C_{max} та $AUC_{0-\infty}$, зростала приблизно пропорційно дозі в діапазоні доз від 0,1 до 50 мг/кг. Біодоступність при п/ш введенні в дозі 5 мг/кг становила приблизно 73 %. C_{max} досягалася через 3–4 дні (T_{max}) після одноразового п/ш введення препарату. Середній кінцевий період напіввиведення при п/ш та внутрішньовенному (в/в) введенні тезепелумабу становив приблизно 10–14 днів. Тезепелумаб мав відносно низький уявний кліренс, який становив 3,67–5,99 мл/добу/кг. Об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) був подібним до об'єму плазми типової яванської макаки та становив 50,5 мл/кг, що свідчить про обмежений позасудинний розподіл. У межах досліджуваного діапазону доз фармакокінетика тезепелумабу була лінійною.</p> <p>Дослідження з багаторазовим введенням препарату:</p> <p>Одномісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при підшкірному введенні з подальшим 4-місячним періодом відновлення (дослідження 108823):</p> <p>Після п/ш введення тезепелумабу один раз на тиждень протягом 4 тижнів концентрація тезепелумабу в сироватці крові, визначена за показниками C_{max} та $AUC_{0-\infty}$, зростала у самців і самиць приблизно пропорційно дозі в діапазоні доз від 30 до 300 мг/кг. Середні залишкові концентрації тезепелумабу в сироватці до введення препарату в Дні 8, 15, 22 та через 7 днів після введення четвертої дози в День 22 продовжували зростати та не досягали рівноважного стану після 4 щотижневих п/ш введень тезепелумабу, що узгоджувалося з тривалим періодом напіввиведення (10–14 днів), встановленим під час досліджень фармакокінетики з одноразовим введенням препарату яванським макакам. При дозі 100 мг/кг нейтралізуючі антитіла були виявлені на 113-й день в одній самиці та на 141-й день в одного самця. Утворення нейтралізуючих антитіл до препарату (ADA) не впливало на експозицію тезепелумабу на етапі його застосування, а також не чинило впливу на токсикологічну оцінку тезепелумабу, оскільки в усіх тварин були однакові рівні біоактивного препарату.</p> <p>Одномісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при внутрішньовенному введенні з подальшим 4-місячним періодом відновлення (дослідження 111874):</p> <p>Після щотижневого в/в введення протягом 1 місяця середній коефіцієнт накопичення становив 1,55 та 1,43 при дозах 50 і 300 відповідно, що свідчить про обмежену акумуляцію. Зв'язуючі ADA були виявлені в меншості тварин на етапі застосування препарату, і всі тварини були включені до вибірки для аналізу токсикокінетики. Зв'язуючі ADA також були виявлені в період</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>відновлення у 1 з 4 контрольних тварин та у 2 із 4 тварин у дозовій групі 300 мг/кг. У однієї тварини, якій вводили тезепелумаб у дозі 300 мг/кг, на 57-й день розвинулися нейтралізуючі ADA. Утворення нейтралізуючих антитіл до препарату (ADA) не впливало на експозицію тезепелумабу на етапі його застосування, а також не чинило впливу на токсикологічну оцінку тезепелумабу, оскільки в усіх тварин були однакові рівні біоактивного препарату. В усіх тварин, яким вводили препарат, біологічно активний тезепелумаб зберігався до останнього дня забору зразків на етапі застосування препарату (День 22, через 168 годин після введення дози).</p> <p>Тримісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при підшкірному введенні з подальшим 5-місячним періодом відновлення (дослідження 108448): Після п/ш введення тезепелумабу в дозі від 50 до 300 мг/кг один раз на тиждень протягом 13 тижнів експозиція тезепелумабу зростала приблизно пропорційно дозі. Медіанне значення t_{max} досягалося в період від 1 до 3 днів після п/ш введення.</p> <p>Шестимісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при підшкірному та внутрішньовенному введенні з подальшим 5-місячним періодом відновлення (дослідження 108824): Після введення першої дози середні значення C_{max} та AUC_{0-168} зростали приблизно пропорційно дозі (у 5,9 та 5,4 раза відповідно при 6-кратному збільшенні дози) та трохи менше, ніж пропорційно дозі, на 176-й день (у 4,1 та 3,8 раза при 6-кратному збільшенні дози [з 50 до 300 мг/кг] відповідно). Середнє накопичення через 6 місяців збільшилося у 2,44 та 1,74 раза після щотижневого п/ш введення в дозах 50 і 300 мг/кг відповідно та в 1,73 раза після щотижневого в/в введення в дозі 50 мг/кг.</p> <p>Дослідження материнської, ембріофетальної та неонатальної токсичності тезепелумабу при внутрішньовенному введенні вагітним яванським макакам з подальшою постнатальною оцінкою протягом 6,5 місяців (дослідження № 108825): При застосуванні доз від 50 до 300 мг/кг експозиція тезепелумабу збільшувалася приблизно пропорційно дозі. Середні коефіцієнти накопичення від першої до останньої (18-ї) дози у вагітних тварин становили 2,23 при дозі 50 мг/кг та 1,51 при дозі 300 мг/кг. Як правило, при дозах 50 і 300 мг/кг концентрація тезепелумабу в молоці складала <1 % від концентрації тезепелумабу в сироватці крові. Концентрації тезепелумабу в сироватці дитинчат були вищими, ніж у материнській сироватці, на 7-й день після пологів/7-й день після народження (ДПП17/ДПН7) та ДПП28/ДПН28 при дозі 50 мг/кг, а також на ДПП91/ДПН91 та ДПП180/ДПН180 при дозі 300 мг/кг. Подібні співвідношення в сироватці після пологів/після народження (ДПП28/ДПП7 та ДПН28/ДПН7) свідчать про те, що тезепелумаб виводився з незмінною швидкістю як у матері, так і в дитинчати. У поєднанні з даними щодо дуже низьких концентрацій у молоці після пологів, це свідчить про те, що тезепелумаб потрапляє до організму дитинчати переважно внутрішньоутробно.</p>
3) розподіл	<p>Спеціальних досліджень розподілу тезепелумабу в тканинах <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> не проводилось, оскільки препарат є імуноглобуліном (IgG), тому, ймовірно, розподіляється лише в позаклітинній рідині (Ryman та Meibohm, 2017). Крім того, у дослідженні фармакокінетики (108662) Vss у яванських макак становив приблизно 50 мл/кг, що подібно до об'єму в плазмі та свідчить про обмежений позасудинний розподіл.</p>
4) метаболізм	<p>Досліджень метаболізму тезепелумабу <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> не проводилось. Тезепелумаб є моноклональним антитілом, тому передбачається, що він метаболізується шляхом розпадання до малих пептидів та амінокислот. Очікується, що тезепелумаб не матиме активного метаболіту.</p>
5) виведення	<p>Досліджень щодо виведення тезепелумабу не проводилось. Тезепелумаб є моноклональним антитілом, тому його виведення, ймовірно, відбувається шляхом власного кліренсу ретикулоендотеліальною системою так само, як і для ендогенного IgG. Не очікується виведення тезепелумабу нирками, оскільки його молекулярна маса вища за граничне значення клубочкової фільтрації. У яванських макак концентрація тезепелумабу в молоці після пологів зазвичай</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	складала <1 % від концентрації в сироватці, що вказує на обмежене виведення препарату з молоком.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Досліджень фармакокінетичної взаємодії тезепелумабу з іншими лікарськими засобами не проводилось. Що стосується модуляції метаболізму супутніми препаратами, фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами не очікується з огляду на мінімальну участь СYP-ферментів у метаболізмі тезепелумабу.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Інші фармакокінетичні дослідження тезепелумабу не проводились.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Гострі токсичні ефекти тезепелумабу оцінювали в дослідженні фармакології безпеки в разі одноразового в/в введення препарату (дослідження 109453). Після одноразового в/в введення тезепелумабу в дозі 300 мг/кг не було виявлено ознак гострої токсичності препарату.
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Одномісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при підшкірному введенні з подальшим 4-місячним періодом відновлення (дослідження 108823, що відповідало вимогам GLP): Дослідження з повторними п/ш введеннями тезепелумабу (раз на тиждень у Дні 1, 8, 15 і 22; об'єм дози 4,3 мл/кг) у дозі 0, 30, 100 або 300 мг/кг проводилося на яванських макаках. По три тварини кожної статі в кожній групі розтинали на 29-й день, а решту двох тварин кожної статі в кожній групі розтинали після 4-місячного спостереження (114-й день періоду відновлення). Єдиним проявом клінічної патології, який вважався незначним ефектом тезепелумабу, було мінімальне зниження рівня холестерину в самців і самиць дозової групи 300 мг/кг на 29-й день етапу застосування препарату. Це явище не вважалось несприятливим, оскільки величина зміни була незначною, і воно не спостерігалось наприкінці фази відновлення. Застосування тезепелумабу не впливало на анатомічну патологію. У підсумку слід зазначити, що при щотижневому п/ш введенні тезепелумабу самцям і самицям мавп у дозах 30, 100 і 300 мг/кг протягом 4 тижнів побічних явищ не спостерігалось. Таким чином, у цьому дослідженні доза, що не спричиняла помітних небажаних явищ (NOAEL), становила 300 мг/кг.</p> <p>Одномісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при внутрішньовенному введенні з подальшим 4-місячним періодом відновлення (дослідження 111874, що відповідало вимогам GLP): Дослідження з повторними в/в введеннями тезепелумабу (раз на тиждень у Дні 1, 8, 15 і 22; об'єм дози 4,3 мл/кг) у дозі 0, 50 або 300 мг/кг проводилося на яванських макаках. По три тварини кожної статі в кожній групі розтинали на 29-й день, а решту двох тварин кожної статі в контрольній групі та в дозовій групі 300 мг/кг розтинали після 4-місячного спостереження (113-й день періоду відновлення).</p> <p>Не було виявлено пов'язаних із досліджуваним препаратом змін у масі органів, а також не спостерігалось відхилень у результатах макроскопічних або мікроскопічних досліджень. Мікроскопічне дослідження на етапі застосування препарату виявило в нирці одного самця, якому вводили дозу 300 мг/кг, медіальну гіперплазію артерій середнього калібру з периваскулярними інфільтратами. Не було встановлено, чи пов'язана ця зміна в судинах із досліджуваним препаратом, але під час розтину після періоду відновлення (або під час інших, більш тривалих досліджень тезепелумабу) вона не спостерігалася та не була визнана несприятливим явищем. У підсумку слід зазначити, що при щотижневому в/в введенні тезепелумабу самцям і самицям мавп у дозах 50 і 300 мг/кг протягом 4 тижнів побічних явищ не спостерігалось. Таким чином, у цьому дослідженні доза, що не спричиняла помітних небажаних явищ (NOAEL), становила 300 мг/кг.</p> <p>Тримісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при підшкірному введенні з подальшим 5-місячним періодом відновлення (дослідження 108448, що відповідало вимогам GLP): Дослідження токсичності зі щотижневим п/ш введенням тезепелумабу (об'єм дози 4,3 мл/кг) протягом 3 місяців у дозі 0, 50, 100 або 300 мг/кг проводилося на яванських макаках. По чотири тварини кожної статі в кожній групі розтинали на 93-й день, а решту тварин (по 2 кожної статі в кожній групі)</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



розтинали на 155-й день періоду відновлення після додаткових 5 місяців (22 тижнів) спостереження без введення препарату.

Мікроскопічне дослідження в місцях введення випробуваного препарату та гемоціаніну лімфи равлика (KLH) під час розтину на етапі введення препарату виявило підвищене утворення периваскулярних мононуклеарних клітинних інфільтратів легкого ступеня тяжкості. Результатом застосування тезепелумабу стало незначне або помірне зниження середніх титрів IgG-антитіл до KLH в об'єднаній групі самців і самиць, яким вводили дозу 300 мг/кг, що було статистично значущим показником ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою. Нижчі середні титри IgG-антитіл до KLH у цих тварин можуть бути пов'язані з фармакологічною дією тезепелумабу, але вони не вважаються несприятливим явищем, оскільки в дослідженні не спостерігалось змін, пов'язаних з інфекцією. У деяких тварин, яким вводили дозу 50 або 100 мг/кг, спостерігалось зниження титрів IgG-антитіл до KLH; однак при цих дозах тезепелумабу середні значення не були статистично значущими. Застосування тезепелумабу не чинило токсикологічно значущого впливу на результати клініко-патологічних досліджень. Єдиний результат клініко-патологічного дослідження, пов'язаний із випробуваним препаратом (мінімальне зниження рівня холестерину в самців і самиць, яким вводили дозу 300 мг/кг), спостерігався з 29-го по 93-й день дослідження та повертався до норми протягом етапу відновлення. Жодного впливу досліджуваного препарату на масу органів або макроскопічні дані у тварин, яких розтинали після завершення етапу введення препарату або після періоду відновлення, не спостерігалось.

У висновку слід зазначити, що явища, пов'язані з досліджуваним препаратом, включали невелике зниження рівня холестерину в сироватці крові тварин обох статей при дозі 300 мг/кг, статистично значуще ($p \leq 0,05$) зниження титрів IgG-антитіл до KLH у тварин обох статей при дозі 300 мг/кг та підвищене утворення периваскулярних мононуклеарних інфільтратів у місці введення досліджуваного препарату та KLH. Наприкінці періоду відновлення зниження рівня холестерину та утворення мононуклеарних інфільтратів у місці введення досліджуваного препарату не спостерігалось. Жодне з виявлених явищ не вважалось несприятливим через низький ступінь тяжкості та оборотність; таким чином, дозою NOAEL є найвища доза — 300 мг/кг.

Шестимісячне дослідження токсичності тезепелумабу для яванських макак при підшкірному та внутрішньовенному введенні з 5-місячним періодом відновлення (дослідження 108824, яке відповідало вимогам GLP):

Дослідження токсичності (див. звіт 108824) зі щотижневим підшкірним або внутрішньовенним введенням тезепелумабу (об'єм дози 4,3 мл/кг для обох груп) протягом 6 місяців у дозах 0 мг/кг (у групах в/в та п/ш введення), 50 мг/кг (у групах в/в та п/ш введення) або 300 мг/кг (лише в групі п/ш введення) проводили на яванських макаках. По чотири тварини кожної статі в кожній групі розтинали на 183-й день (за винятком контрольної групи з в/в введенням, де розтинали по 2 тварини кожної статі), а решту тварин (по 2 тварини кожної статі на групу) в контрольній групі з п/ш введенням, групі з в/в введенням у дозі 50 мг/кг та в групі з п/ш введенням у дозі 300 мг/кг розтинали на 155-й день періоду відновлення після додаткових 5 місяців (22 тижнів) спостереження без введення препарату.

Одну самицю в групі в/в введення в дозі 50 мг/кг було евтаназовано на 156-й день дослідження (через один день після введення дози препарату) у зв'язку з поганим клінічним станом. Поганий клінічний стан цієї тварини може пояснюватися дією антитіл до тезепелумабу, які утворили циркулюючі імунні комплекси (ЦК).

Досліджуваний препарат не чинив впливу на клінічні ознаки, менструальний цикл, характеристики сім'яної рідини, масу тіла, результати фізикального та офтальмологічного огляду, ЕКГ, основні фізіологічні показники та імунофенотипування периферичної крові. Помірне зниження рівня холестерину було єдиним клініко-патологічним ефектом, пов'язаним із досліджуваним препаратом, у тварин, які вижили до завершення етапу введення. Зниження рівня холестерину спостерігалось в усіх групах, яким вводили

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>тезепелумаб, в усіх точках забору зразків на етапі введення препарату, але показники поверталися до норми наприкінці періоду відновлення.</p> <p>По завершенні етапу введення препарату та періоду відновлення не спостерігалось пов'язаних із досліджуваним препаратом змін у масі органів або в результатах макроскопічних спостережень. У місці п/ш ін'єкції у тварин дозової групи 300 мг/кг спостерігалось пов'язане з досліджуваним препаратом оборотне підвищення частоти утворення мінімальних або незначних периваскулярних інфільтратів у дермі та/або підшкірній клітковині.</p> <p>У підсумку слід зазначити, що в усіх експериментальних групах спостерігалось незначне зниження рівня холестерину в сироватці крові. Одну самицю в групі в/в введення в дозі 50 мг/кг було евтаназовано на 156-й день дослідження у зв'язку з наслідками утворення ЦК у результаті формування антитіл до тезепелумабу, що не вважалося прямим ефектом препарату. ЦК не мають відношення до оцінки ризику препарату для людини, оскільки утворення ADA в людському білку у мавп не є прогностичним фактором розвитку ADA у людей. З цієї причини, а також з огляду на відсутність побічних явищ в інших тварин після в/в введення, доза NOAEL при в/в введенні препарату становить 50 мг/кг.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Відповідно до чинних настанов щодо доклінічної оцінки безпеки біотехнологічних фармацевтичних препаратів (настанова S6 R1 Міжнародної конференції з гармонізації [ICH, 2011]), діапазон і тип стандартних досліджень, які регулярно проводяться з метою оцінки генотоксичності фармацевтичних препаратів, не застосовуються до біотехнологічних препаратів, яким є тезепелумаб. Тому дослідження з оцінки генотоксичного або мутагенного потенціалу тезепелумабу не проводились.</p> <p>Тезепелумаб — це велика білкова молекула, яка не може перетинати ядерну або мітохондріальну оболонку та безпосередньо взаємодіяти з ДНК або іншим хромосомним матеріалом всередині ядра. Тезепелумаб — це людське моноклональне антитіло (mAb), яке повністю складається з природних амінокислот і не містить неорганічних або синтетичних органічних лінкерів чи інших небілкових фракцій. Таким чином, дуже малоймовірно, що тезепелумаб буде реагувати безпосередньо з ДНК або іншим хромосомним матеріалом.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Дослідження токсичності в разі повторних в/в або п/ш введення тезепелумабу тривалістю до 6 місяців не виявили ознак проліферативних чи передпухлинних ефектів у яванських макак, а також опортуністичних інфекцій або будь-якого впливу на масу лімфоїдних органів чи гістопатологію, отже, не виникає занепокоєння щодо того, що тривале лікування тезепелумабом збільшить ризик злоякісних новоутворень протягом життя. Тезепелумаб не вступає в перехресну реакцію з мишачим або щурячим TSLP, що перешкоджало прямій оцінці канцерогенного ризику тезепелумабу у 2-річному біотесті на гризунах. Крім того, яванські макаки зазвичай не вважаються придатною моделлю для оцінки канцерогенності <i>in vivo</i>. Оскільки пряма оцінка канцерогенності тезепелумабу <i>in vivo</i> неможлива, були розглянуті альтернативні варіанти дослідження <i>in vivo</i> та розпочато оцінку ризику з урахуванням вагомості доказів на основі огляду наявної літератури. Опубліковані дані щодо TSLP, зокрема дослідження на мишах із дефіцитом TSLP для характеристики канцерогенного потенціалу блокади TSLP у гризунів, не дають підстав стверджувати, що тривале лікування тезепелумабом може заважати імунному протипухлинному нагляду. Вважалося малоймовірним, що проведення додаткових досліджень <i>in vivo</i> з такими моделями суттєво вплине на висновки, зроблені за результатами сучасних експериментальних випробувань. Таким чином, було визнано, що додаткові доклінічні дослідження не дадуть нових клінічно значущих даних для визначення ризику.</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	
<p>додаткові дослідження</p>	

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Оцінку непрямих кінцевих точок фертильності самців (аналіз сім'яної рідини, що включає оцінку рухливості, щільності та морфології), маси органів (простата, яєчка, придатки яєчок), макроскопічне та гістопатологічне дослідження (простата, сім'яні пухирці, придатки яєчок, яєчка) проводили у статевозрілих яванських макак під час 6-місячного дослідження з повторним введенням препарату, що відповідало вимогам GLP (див. звіт 108824), зі щотижневим в/в введенням (0 або 50 мг/кг) або п/ш введенням (0, 50 або 300 мг/кг). У жодній із часових точок розтину не спостерігалось відмінностей, пов'язаних із тезепелумабом, у будь-якому параметрі оцінки сім'яної рідини. Крім того, не спостерігалось пов'язаних із тезепелумабом змін у масі органів і результатах макроскопічного та мікроскопічного патофізіологічного дослідження тканин репродуктивних органів самців.</p> <p>Оцінку непрямих кінцевих точок фертильності самиць (менструальний цикл, маса органів [яєчники та матка]), макроскопічні та гістопатологічні дослідження [яєчники, матка, шийка матки, піхва та молочні залози]) проводили у статевозрілих яванських макак під час 6-місячного дослідження з повторним введенням препарату, що відповідало вимогам GLP (див. звіт 108824), зі щотижневим в/в введенням (0 або 50 мг/кг) або п/ш введенням (0, 50 або 300 мг/кг). Не було виявлено пов'язаного з тезепелумабом впливу на менструацію. Крім того, не спостерігалось пов'язаних із тезепелумабом змін у масі органів і результатах макроскопічного та мікроскопічного патофізіологічного дослідження тканин репродуктивних органів самиць.</p>
ембріотоксичність	<p>Дослідження токсичної дії тезепелумабу на внутрішньоутробний розвиток для оцінки раннього розвитку ембріона до імплантації не проводились, оскільки на практиці неможливо провести дослідження спарювання на яванських макаках.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Дослідження материнської, ембріофетальної та неонатальної токсичності тезепелумабу при внутрішньовенному введенні вагітним яванським макакам із подальшою постнатальною оцінкою протягом 6,5 місяців (дослідження № 108825, що відповідало вимогам GLP):</p> <p>Було проведено дослідження пренатального та постнатального розвитку яванських макак після в/в введення тезепелумабу. У цьому дослідженні вагітним яванським макакам (14–23 тварини в кожній групі) щотижня вводили в/в тезепелумаб у дозі 0 (контрольний розчин), 50 або 300 мг/кг. Препарат вводили щотижня від 20–22-го дня вагітності (ДВ) до пологів із подальшим післяпологовим моніторингом матерів і дитинчат до 180-го ± 2 дні дня після пологів (ДПП) [або дня після народження (ДПН) для дитинчат] (одноразове введення KLN; 6 дитинчат) або до 195-го ДПН ± 1 день (подвійне введення KLN; 28 дитинчат).</p> <p>Побічних ефектів, пов'язаних із тезепелумабом, для матері, плода чи дитинчати виявлено не було. Дія тезепелумабу не чинила абортивного ефекту. Не було виявлено впливу на результати ультразвукового дослідження плода, тривалість вагітності або масу тіла дитинчат. Ці дані в сукупності свідчать про відсутність впливу досліджуваного препарату на виживання, ріст і розвиток плода. У жодного з дитинчат, оцінених протягом 6,5-місячного постнатального періоду, не було пов'язаних із досліджуваним препаратом змін у клінічних ознаках, масі тіла, розмірах, нейроповедінковій оцінці, гематологічних параметрах, імунофенотипах лімфоцитів периферичної крові, анти-KLN гуморальних імунних реакціях, оцінці зовнішнього вигляду, внутрішніх органів та скелету. У підсумку слід зазначити, що дозою NOAEL для матері та дитинчати є найвища із протестованих доз — 300 мг/кг.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Дослідження на нестатевозрілих тваринах не проводились. У завершених токсикологічних дослідженнях токсикологію тезепелумабу оцінювали на тваринах віком від 0 до 6,5 місяців та від 3 до 4 років (загальноприйнятні дослідження з повторними введеннями), що відповідає віку людини від 0 до 2 та від 12 до 16 років відповідно. У жодному дослідженні не спостерігалось токсичності, безпосередньо пов'язаної з тезепелумабом, і не спостерігалось відмінностей у профілі токсичності залежно від віку.</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



6) місцева переносимість	Місцеву переносимість оцінювали за допомогою макроскопічного та мікроскопічного дослідження місць введення тезепелумабу під час досліджень токсичності у разі повторних введень препарату (див. звіти 108823, 108874, 108448 та 108824) та під час дослідження місцевої переносимості на кролях. У дослідженнях токсичності в разі повторних введень не спостерігалось несприятливих змін у місці введення, пов'язаних із застосуванням тезепелумабу. У 3-місячному дослідженні з повторними введеннями (звіт 108448) при мікроскопічному дослідженні місць введення випробуваного препарату та KLN під час розтину на етапі введень препарату спостерігалось підвищене утворення периваскулярних мононуклеарних клітинних інфільтратів легкого ступеня тяжкості. Частота утворення та ступінь тяжкості цих периваскулярних інфільтратів не залежали від дози та не спостерігалися в місцях введення тезепелумабу після періоду відновлення. У 6-місячному дослідженні з повторними введеннями (звіт 108824) мікроскопічне дослідження виявило пов'язане з досліджуваним препаратом оборотне підвищення частоти утворення мінімальних або незначних периваскулярних інфільтратів у дермі та/або підшкірній клітковині в місці п/ш введення препарату в дозі 300 мг/кг.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Відповідно до настанов ICH S6(R1), ICH S8 (Дослідження імунотоксичності фармацевтичних препаратів для людини) та галузевих інструкцій (Доклінічна оцінка безпеки імунотоксичного потенціалу лікарських засобів і біологічних препаратів; червень 2023 р.), не проводилось окремих оцінювань антигенності/імуногенності або імунотоксичності тезепелумабу. Натомість ці кінцеві точки оцінювалися в межах досліджень токсичності в разі повторних введень препарату. Як і очікувалось щодо людського білка, ADA (імуногенність) розвинулися в кількох тварин на етапі введень препарату та/або в період відновлення. Утворення ADA не перешкоджало токсикологічній оцінці тезепелумабу в цьому дослідженні, оскільки рівні біоактивного тезепелумабу в сироватці зберігалися протягом усього дослідження. Крім того, у 6-місячному дослідженні на яванських макаках одну самицю в групі в/в введення в дозі 50 мг/кг було евтаназовано на 156-й день дослідження (через один день після введення дози препарату) у зв'язку з поганим клінічним станом. Поганий клінічний стан цієї тварини може пояснюватися дією антитіл до тезепелумабу, які утворили циркулюючі імунні комплекси (ЦІК).
імунотоксичність	У доклінічних дослідженнях при оцінюванні імунітету (імунофенотипування [загальні Т-клітини, хелперні Т-клітини, цитотоксичні Т-клітини, популяції NK-клітин і В-клітин, а також моноцити (лише в дослідженні ePPND)]), аналізи крові та патофізіологічні дослідження імунних тканин) у тварин, яким вводили тезепелумаб протягом 6 місяців, не було виявлено несприятливого впливу на імунну систему, пов'язаного з досліджуваним препаратом. Як зазначалося раніше, у 3-місячному дослідженні спостерігалися деякі статистично значущі зміни в залежній від Т-клітин реакції на антиген (антитіла до KLN), але в пізнішому дослідженні ePPND подібні явища не спостерігалися у потомства.
дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводились.
лікарська залежність	Дослідження залежності від тезепелумабу не проводились, оскільки під час досліджень фармакології безпеки та токсичності повторних доз або під час клінічних досліджень не було переконливих доказів будь-якого несприятливого впливу на центральну та периферичну нервову систему.
токсичність метаболітів	Тезепелумаб є моноклональним антитілом, тому передбачається, що він метаболізується шляхом розпадання до малих пептидів та амінокислот; отже, дослідження токсичності метаболітів не проводились.
токсичність домішок	Не було виявлено домішок, що викликали б занепокоєння та вимагали проведення досліджень токсичності домішок.
інше	Тезепелумаб оцінювали на предмет його здатності зв'язувати нецільові тканини або рецептори. Тезепелумаб є цілком людським моноклональним антитілом, тому було проведено дослідження перехресної реактивності тканин з використанням панелей здорових тканин мавпи та людини, згідно з рекомендаціями в настанові Управління США з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) «Аспекти, які слід враховувати при

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>виробництві та тестуванні препаратів на основі моноклональних антитіл для людини» (настанова FDA, 1997).</p> <p>У дослідженні перехресної реактивності тканин, що відповідало вимогам GLP, перехресну реактивність біотинільованого тезепелумабу (AMG 157-Bio) оцінювали в концентраціях 1 мкг/мл і 50 мкг/мл із використанням кріозрізів здорових тканин людини та яванської макаки (див. звіт 108668). У досліджуваних панелях тканин людини або яванської макаки не було виявлено фарбування, специфічного для AMG 157-Bio. Можливо, це пояснюється тим, що TSLP не експресується в цих тканинах, як це відбувається під час запалення або інших фізіологічних процесів. Препарат AMG 157-Bio спричиняв помірне або інтенсивне фарбування кульок, вкритих TSLP, які слугували позитивним контролем, не спричиняв фарбування кульок, вкритих сироватковим альбуміном людини (HSA), які слугували негативним контролем, і спричиняв мінімальне фонове фарбування тканин. Результати позитивного та негативного контролю підтверджують, що система аналізу функціонувала належним чином.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Доклінічні дослідження тезепелумабу проводились із застосуванням різних аналітичних клітинних систем, а також на мишах, кролях та яванських макаках для оцінки фармакології, фармакокінетики, загальної токсикології тезепелумабу для репродуктивної системи та розвитку плода.</p> <p>Метою фармакологічних досліджень було охарактеризувати афінність зв'язування, специфічність, активність і фармакодинамічні ефекти тезепелумабу на клітини, що експресують гетеродимерний рецептор TSLP (ланцюги IL-7R та TSLPR). Експресія гетеродимерного рецептора TSLP спостерігається в різноманітних клітинах людини, зокрема в дендритних клітинах, мастоцитах, лімфоцитах, базофілах і моноцитах. Крім того, метою досліджень було охарактеризувати активність тезепелумабу проти білка TSLP людини та яванської макаки, щоб оцінити придатність цієї породи мавп для токсикологічних досліджень. Біоаналізи <i>in vitro</i> проводили з метою охарактеризувати здатність тезепелумабу нейтралізувати рекомбінантну та нативну біоактивність, опосередковану TSLP, у людини та яванської макаки в основних клітинах і клітинних лініях, що стабільно експресують функціональний гетеродимерний рецептор TSLP. Дослідження <i>in vivo</i> проводили на моделях мишей для оцінки біологічного впливу блокування TSLP на запалення в легенях; у цих дослідженнях використовували мишаче сурогатне антитіло до TSLP (позначається як M702) через відсутність перехресної реактивності між зазначеними видами (Quentmeier та ін., 2001, Pandey та ін., 2000).</p> <p>Дані щодо фармакокінетики були отримані під час фармакокінетичних досліджень на яванських макаках з одноразовим підшкірним (п/ш) і внутрішньовенним (в/в) введенням препарату. Дані щодо токсикокінетики (ТК) були отримані під час токсикологічних досліджень із повторними п/ш та в/в введеннями препарату тривалістю до 6 місяців та під час дослідження репродуктивної токсичності з в/в введенням препарату яванським макакам. Концентрації тезепелумабу в сироватці крові визначали також у дослідженні фармакології безпеки з одноразовим введенням препарату для підтвердження експозиції, але токсикокінетичну оцінку не проводили, оскільки це був лише один зразок, взятий для підтвердження експозиції. Після одноразового п/ш введення яванським макакам тезепелумаб продемонстрував лінійну кінетику в діапазоні доз від 0,1 до 50 мг/кг. Середній кінцевий період напіввиведення (t_{1/2}, z) становив приблизно 10–14 днів. Після п/ш введення середній час досягнення максимальної спостережуваної концентрації в сироватці крові (t_{max}) становив 3–4 дні. Біодоступність при п/ш введенні в дозі 5 мг/кг становила приблизно 73 %. У 6-місячному токсикологічному дослідженні на яванських макаках експозиція збільшувалася приблизно пропорційно дозі в діапазоні доз від 50 до 300 мг/кг і була порівнянною (<2-кратна різниця) у самців і самиць. У дослідженні материнської, ембріофетальної та неонатальної токсичності концентрація тезепелумабу в молоці становила <1 % від концентрації в сироватці крові при дозах 50 та 300 мг/кг, причому в період відновлення у тварин-матерів та дитинчат спостерігалася подібна швидкість кліренсу. У поєднанні з даними щодо дуже низьких концентрацій у молоці мавпи після пологів ці результати свідчать про те, що тезепелумаб потрапляє в організм</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



дитинчати внутрішньоутробно, але не можна виключити можливість передачі від тварини-матері до дитинчати через молоко.

Яванську мавпу обрали як фармакологічно релевантну тваринну модель для доклінічної оцінки безпеки з огляду на пікомолярну афінність зв'язування тезепелумабу з TSLP людини та яванської макаки та субнанолярну активність зв'язування з нейтралізованим TSLP людини та яванської макаки. Тезепелумаб не вступав у перехресну реакцію з TSLP миші, щура або кроля.

Гостру токсичність тезепелумабу при одноразовому введенні оцінювали в межах дослідження фармакології безпеки на яванських макаках. Після в/в введення тезепелумабу в дозі 300 мг/кг ознак гострої токсичності не виявлено. В усіх проведених токсикологічних дослідженнях із повторними введеннями препарату дозою NOAEL при кожному зі шляхів введення (в/в та п/ш) була найвища з протестованих доз (до 300 мг/кг). У більшості досліджень із повторними введеннями препарату при дозі 300 мг/кг спостерігалось мінімальне або незначне зниження рівня холестерину в сироватці крові, яке не вважалось несприятливим явищем. Зворотність впливу на рівень холестерину в сироватці була підтверджена під час періоду відновлення.

У 3-місячному дослідженні залежну від Т-клітин відповідь антитіл оцінювали шляхом визначення реакції антитіл на KLH. Середні титри IgG-антитіл до KLH незначно або помірно знижувалися при дозі 300 мг/кг. При дозах 50 і 100 мг/кг титри IgG-антитіл спорадично знижувалися, але зміни не були статистично значущими. Знижені титри IgG-антитіл до KLH можуть бути пов'язані з фармакологічною дією тезепелумабу, але вони не вважаються несприятливим явищем, оскільки в дослідженні не спостерігалось змін, пов'язаних з інфекцією. У пізнішому дослідженні ePPND на яванських макаках подібні зміни в титрах KLH у потомства не спостерігалися.

У 6-місячному дослідженні одну самицю в групі в/в введення дози 50 мг/кг було евтаназовано на 156-й день через поганий клінічний стан (набряклість та обмеження використання лівої задньої лапи, посиніння та почервоніння шкіри на лівій і правій задніх лапах, почервоніння шкіри на обох передніх лапах). Поганий клінічний стан пояснювався виникненням ускладнень внаслідок розвитку ADA та утворення ЦІК. На 156-й день у цієї евтаназованої тварини виявився позитивний результат аналізу на ЦІК. Біоактивність препарату знизилася на 57-й день, а на 113-й день її рівень був нижчим за межу кількісного визначення. Зниження концентрації тезепелумабу в сироватці крові пов'язували з підвищенням кліренсу під дією ADA. Клінічна патологія (помірне зниження маси еритроцитів, кількість тромбоцитів, рівень загального білка та альбуміну, а також помірно підвищений рівень фібриногену та глобуліну) і результати мікроскопічного дослідження (гостре васкулярне/периваскулярне запалення, тромби, крововиливи та множинні епідермальні інфаркти) також були пов'язані з утворенням ЦІК. Слід зазначити, що утворення ЦІК у мавп не є прогностичним фактором утворення ЦІК у людей (згідно з настановою ICH S6 (R1) [ICH, 2011]) і не впливає на оцінку профілю ризику для людини. Усі тварини, що вижили в 6-місячному дослідженні, мали негативний результат аналізу на ЦІК і в них не спостерігалось таких явищ. У цьому дослідженні утворення ADA не перешкоджало токсикологічній оцінці тезепелумабу, оскільки рівні біоактивного тезепелумабу в сироватці крові зберігалися протягом усього дослідження (за винятком евтаназованих тварин; 183-й день був останньою часовою точкою забору зразків).

Визначення місцевої переносимості за допомогою макроскопічної та мікроскопічної оцінки місць введення тезепелумабу в дослідженнях токсичності при одноразовому та багаторазовому введенні препарату яванським макакам, а також у дослідженні місцевої переносимості на кролях не виявило несприятливих змін, пов'язаних із тезепелумабом. У 3-місячних та 6-місячних дослідженнях із повторними введеннями препарату спостерігалось пов'язане з досліджуванним препаратом оборотне підвищення частоти утворення периваскулярних інфільтратів у місці п/ш введення препарату, яке не вважалось небажаним явищем. У доклінічних дослідженнях оцінка імунітету тварин, яким вводили тезепелумаб протягом 6 місяців, не виявила побічної дії на імунну систему, пов'язаної з досліджуванним препаратом. Як

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



зазначалося раніше, у 3-місячному дослідженні спостерігалися деякі статистично значущі зміни в залежній від Т-клітин реакції на антиген (антитіла до KLH), але в пізнішому дослідженні ePPND подібні явища не спостерігалися у потомства.

Фертильність у самиць і самців опосередковано оцінювали як компоненти 6-місячного дослідження з повторними введеннями, яке відповідало вимогам GLP, при цьому не спостерігалось побічних ефектів, пов'язаних із тезепелумабом. У дослідженні материнської, ембріофетальної та неонатальної токсичності, тезепелумаб вводили в/в вагітним яванським макакам у дозі 0, 50 або 300 мг/кг раз на тиждень приблизно з 20-го дня вагітності до пологів. За потомством спостерігали протягом 6,5 місяців після народження. Побічних ефектів (для матері, плода чи дитинчати), пов'язаних із застосуванням тезепелумабу в дозах до 300 мг/кг, виявлено не було. У жодного з дитинчат, оцінених протягом 6,5-місячного постнатального періоду, не було пов'язаних із досліджуваним препаратом змін у клінічних ознаках, масі тіла, розмірах, нейроповедінковій оцінці, гематологічних параметрах, імунофенотипах лімфоцитів периферичної крові, анти-KLH гуморальних імунних реакціях, оцінці зовнішнього вигляду, внутрішніх органів та скелету. У цьому дослідженні доза NOAEL становила 300 мг/кг.

У доклінічних дослідженнях із повторними в/в або п/ш введеннями тезепелумабу яванським макакам протягом 6 місяців не спостерігалось ознак проліферативного або передпухлинного ефекту. Отже, враховуючи обмеження доступних моделей гризунів і вагомість доказів, які вказують на відсутність занепокоєння щодо канцерогенності тезепелумабу, було вирішено, що додаткові доклінічні дослідження не дадуть нових клінічно значущих даних для оцінки ризику.

У підсумку слід зазначити, що відповідно до настанови ICH S6 (R1) було проведено адекватні доклінічні дослідження безпеки тезепелумабу, які підходять для підтвердження реєстраційного посвідчення тезепелумабу за умови застосування рекомендованої дози, способу введення та схеми лікування за запропонованим показанням. Отримані доклінічні дані щодо безпеки надають інформацію щодо адекватних меж експозиції між дозою NOAEL (300 мг/кг), встановленою в 6-місячному дослідженні з повторними п/ш введеннями, та максимальною рекомендованою дозою для людини (МРДЛ) 210 мг п/ш кожні 4 тижні (приблизно в 134 рази перевищує МРДЛ в перерахунку на AUC у рівноважному стані та в 128 разів перевищує МРДЛ у перерахунку на C_{max} у рівноважному стані). У дослідженні токсичності для матері, плода та новонародженого дитинчати з в/в введенням препарату, межі (розраховані з використанням експозиції до пологів, на 139–142-й день вагітності) приблизно в 168 разів перевищують МРДЛ у перерахунку на AUC у рівноважному стані та у 259 разів перевищують МРДЛ в перерахунку на C_{max} у рівноважному стані.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

_____ (підпис)

Тімоті Скотт Манетц
(Timothy Scott Manetz)

_____ (П. І. Б.)

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Annex 30
 to the Procedure for Conducting Expert
 Evaluation of Registration Materials
 Pertinent to Medicinal Products
 Submitted for the State Registration (Re-
 Registration) and for Expert Evaluation
 of Materials about Introduction of
 Changes to Registration Materials
 during the Validity Period of
 Registration Certificate (item 4 section
 IV)

Clinical study report №1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	TEZSPIRE® (INN: Tezepelumab) Solution for injection 210 mg/1.91 ml (110 mg/mL)
2. Applicant	AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Location of activity Gartunavagen Sodertalje 152 57 Sweden (Batch release)
4. Studies conducted:	yes X no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance.
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma (NAVIGATOR). D5180C00007
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	From 23 November 2017 through 12 November 2020



Копія вірна

[Handwritten signature]

8. Countries, where clinical trial has been conducted	Argentina, Australia, Austria, Brazil, Canada, France, Germany, Israel, Japan, South Korea, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Taiwan, Ukraine, United Kingdom, United States, and Vietnam).
9. Number of trial subjects	planned: 1060 actual: 1061
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary Efficacy: To assess the effect of 210 mg tezepelumab SC Q4W on asthma exacerbations in adult and adolescent subjects with severe, uncontrolled asthma compared with placebo.</p> <p>Key Secondary Efficacy: To assess the effect of 210 mg tezepelumab SC Q4W on pulmonary function compared with Placebo.</p> <p>Key secondary Efficacy: To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on health status/health-related quality of life compared with placebo.</p> <p>Key secondary Efficacy: To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on asthma control compared with placebo.</p> <p>Key secondary Efficacy: To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on asthma symptoms compared with placebo.</p> <p>Other secondary:</p> <p>To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on other endpoints associated with asthma exacerbations</p> <p>To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on biomarkers</p> <p>To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on other asthma control metrics</p> <p>To evaluate the effect of 210 mg tezepelumab SC Q4W compared with placebo on health resource utilization and productivity loss due to asthma</p> <p>To evaluate the PK and immunogenicity of tezepelumab</p> <p>To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on general health-related quality of life</p>

Копія вірна



[Handwritten signature]

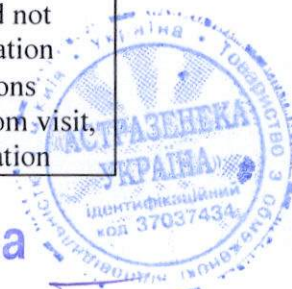
	<p>To assess the effect of 210 mg of tezepelumab SC Q4W on patient (PGI-C and PGI-S) and clinician impression of overall asthma severity (CGI-C)</p> <p>Safety:</p> <p>To evaluate the safety and tolerability of tezepelumab</p>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This was a multicentre, global, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 210 mg of tezepelumab administered subcutaneously (SC) every 4 weeks (Q4W) as add-on maintenance therapy for severe, uncontrolled asthma.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Main Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age. 12-80 • Documented physician-diagnosed asthma for at least 12 months • Subjects who have received a physician-prescribed asthma controller medication with medium or high dose ICS for at least 12 months. • Documented treatment with a total daily dose of either medium or high dose ICS ($\geq 500 \mu\text{g}$ fluticasone propionate dry powder formulation equivalent total daily dose) for at least 3 months. • At least one additional maintenance asthma controller medication is required according to standard practice of care and must be documented for at least 3 months. • Morning pre-BD FEV1 <80% predicted normal (<90% for subjects 12-17 yrs) • Evidence of asthma as documented by either: Documented historical reversibility of FEV1 $\geq 12\%$ and ≥ 200 mL in the previous 12 months OR Post-BD (albuterol/salbutamol) reversibility of FEV1 $\geq 12\%$ and ≥ 200 mL during screening. • Documented history of at least 2 asthma exacerbation events within 12 months. • ACQ-6 score ≥ 1.5 at screening and on day of randomization <p>Main Exclusion Criteria:</p>



Копія вірна

	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary disease other than asthma. • History of cancer. • History of a clinically significant infection. • Current smokers or subjects with smoking history ≥ 10 pack-years and subjects using vaping products, including electronic cigarettes. • History of chronic alcohol or drug abuse within 12 months. • Hepatitis B, C or HIV. • Pregnant or breastfeeding. • History of anaphylaxis following any biologic therapy. • Subject randomized in the current study or previous tezepelumab studies.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	210 mg of tezepelumab administered subcutaneously (SC)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Placebo administered SC 0.7% (w/v) sodium carboxy methyl cellulose in 10 mM acetate, 250 mM L-proline, 0.01% (w/v) polysorbate 80, pH 5.0
15. Concomitant therapy	Medium- or high-dose inhaled corticosteroids plus a second asthma controller medication was required according to standard practice of care, eg, LABA, LTRA, theophylline, long-acting muscarinic antagonists (LAMA), cromones, etc. Use of additional asthma controller medications must have been documented for at least 3 months prior to Visit 1.
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary endpoint: AAER</p> <p>Key Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline in AQLQ(S)+12 total score. • Change from baseline in pre-dose/pre-BD FEV1. • Change from baseline in ACQ-6 score. • Change from baseline in weekly mean daily Asthma Symptom Diary score. <p>Other Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to first asthma exacerbation • Proportion of subjects who did not experience an asthma exacerbation • Annualised rate of exacerbations associated with emergency room visit, urgent care visit, or hospitalisation

Копія вірна



[Handwritten signature]

	<ul style="list-style-type: none">• Change from baseline in • FeNO (ppb) at clinic • peripheral blood eosinophils • total serum IgE• Change from baseline in • weekly mean rescue medication use • weekly mean morning and evening peak expiratory flow (PEF) • weekly mean number of night-time awakenings• Asthma-specific resource utilisation (eg, unscheduled physician visits, unscheduled phone calls to physicians, use of other asthma medications)• WPAI+CIQ score• Serum trough concentrations Immunogenicity: Incidence of anti-drug antibodies• EQ-5D-5L score• PGI-C, PGI-S, and CGI-C
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none">• Adverse events/serious adverse events• Vital signs• Clinical chemistry/haematology/urinalysis parameters• Digital electrocardiograms
18. Statistical methods	<p>Approximately 1060 subjects (530 per treatment group) were needed for this study to achieve greater than 90% overall power based on the primary and secondary objectives.</p> <p>Efficacy analyses were performed using the full analysis set (FAS), which consists of all subjects randomised and receiving any IP. The main efficacy analyses used a treatment policy strategy and included all available data in the planned treatment period including data after IP discontinuation (for whom every attempt was made to collect data after discontinuation of IP (IPD) up until Week 52).</p> <p>A hierarchical testing strategy was implemented to test for superiority of tezepelumab over placebo in each of the primary and key secondary endpoints, whilst controlling the overall Type 1 error rate at 0.05 (2-sided).</p> <p>The primary endpoint in all subjects was tested at a 2-sided significance level of 0.01 to further ensure statistically persuasive evidence.</p>

Копія вірна



	<p>The primary analysis of the primary endpoint compared annual asthma exacerbation rate (AAER) over 52 weeks between treatment groups using a negative binomial model. The response variable was the number of asthma exacerbations experienced by the subject over the study period. Treatment, region, age, and history of exacerbations were included as factors in the model. The logarithm of the time at risk for exacerbation in the study was used as an offset variable.</p> <p>The main analysis of the key secondary endpoints compared mean changes at Week 52 between treatment groups using a mixed model for repeated measures. The response variable was the change from baseline at each scheduled post-randomisation visit up to and including Week 52. Treatment, visit, region, age, and treatment by visit interaction were included as factors in the model. The baseline of the corresponding endpoint was also included in the model as a continuous linear covariate.</p> <p>Sensitivity analyses were performed on the primary and key secondary endpoints, including analyses to explore the impact of missing data and early discontinuation from IP. Further analyses were also performed to explore the consistency of treatment effects across demographic and baseline subgroups.</p> <p>All safety variables were summarised descriptively using the safety analysis set.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>The majority of subjects in the FAS were White (62.2%), female (63.5%), and not Hispanic or Latino (84.5%). The mean age was 49.5 (range: 12 to 80) and the average BMI was 28.49; 82 subjects were ≥ 12 to 17 years (ie, adolescents) and the remaining subjects were adults, 170 of whom were ≥ 65 to 80 years.</p>
20. Efficacy results	<p>Overall, 210 mg tezepelumab SC Q4W demonstrated statistically significant improvement in efficacy over placebo for all primary and key secondary endpoints in subjects with severe asthma during a 52-week study period. Tezepelumab treatment significantly reduced the AAER by 56% compared with placebo over 52 weeks (AAER ratio 0.44 [95% confidence interval (CI) 0.37, 0.53] $p < 0.001$). Tezepelumab treatment resulted in a reduction in AAER in subjects</p>

Копія вірна



with < 300 eosinophils/ μ L (AAER ratio 0.59 [95% CI 0.46, 0.75]; $p < 0.001$), as well as in subjects with ≥ 300 eosinophils/ μ L and with eosinophil levels < 150 eosinophils/ μ L. A reduction in AAER was seen in tezepelumab-treated subjects, irrespective of baseline levels of fractional exhaled nitric oxide (FeNO), blood eosinophils, or total immunoglobulin E (IgE), or baseline allergic/non-allergic status (as defined by a positive serum IgE result specific to a panel of perennial aeroallergens in the fluorescent enzyme immunoassay versus negative results for all perennial aeroallergens in the panel).

Additionally, tezepelumab treatment resulted in clinically meaningful reductions in AAER across most baseline characteristics (ICS dose at entry, oral corticosteroid use at baseline, age, sex, race, exacerbations in year prior to study, body mass index [in groups ≥ 18.5], geographic region [excluding Central/Eastern Europe], and nasal polyps in the 2 years prior to randomisation).

Tezepelumab treatment demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvement from baseline compared with placebo at 52 weeks in FEV1 (0.23 L vs 0.10 L, difference of 0.13 L [95% CI 0.08, 0.18]; $p < 0.001$). Improvement was observed at the first post-baseline time point assessed at 2 weeks and maintained to 52 weeks.

Tezepelumab treatment also demonstrated clinically meaningful improvements from baseline that were statistically significant compared with placebo in quality of life as measured by Asthma Quality of Life Questionnaire (Standardised) for 12 years and older (AQLQ(S)+12) (1.48 vs 1.14 respectively, difference of 0.33 [95% CI 0.20, 0.47]; $p < 0.001$), asthma control as measured by the ACQ-6 (-1.53 vs -1.20, respectively, difference of -0.33 [95% CI -0.46, -0.20], $p < 0.001$), and symptoms as measured by the Asthma Symptom Diary (ASD) (-0.70 vs -0.59, respectively, difference of -0.11 [95% CI -0.19, -0.04]; $p = 0.004$). Improvements in each of these endpoints were observed at the first post-baseline time point, which was at 1 to 4 weeks, dependent on the first time point assessed.



Копія вірна

[Handwritten signature]

<p>21. Safety results</p>	<p>The safety analysis consisted of 1059 subjects who received at least one dose of IP: 528 in the tezepelumab group and 531 in the placebo group.</p> <p>The mean durations of exposure were similar for the 2 treatment groups, 352.3 days (range: 34 to 404) and 342.2 days (range: 29 to 397) for the tezepelumab and placebo groups, respectively).</p> <p>Tezepelumab was well tolerated in subjects with severe asthma, with no clinically meaningful differences in safety results between the tezepelumab and placebo groups. The majority of adverse events (AEs) were mild/moderate in severity.</p> <p>The subject incidence of on-treatment AEs was similar between the tezepelumab (77.1%) and placebo (79.5%) treatment groups; a total of 8.7% of subjects in the tezepelumab group and 13.2% in the placebo group had serious AEs (SAEs), from which none had a fatal outcome, respectively. The majority of the AEs were mild/moderate in severity. A total of 36 (6.8%) subjects in the tezepelumab group and 57 (10.7%) subjects in the placebo group had on-treatment AEs that led to IPD. The most frequently reported AEs by preferred term (PT) were nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, and asthma.</p> <p>Incidences of adverse events of special interest (AESIs) in the tezepelumab group were generally low and similar to incidences in the placebo group. A total of 90 subjects reported of severe infections (46 in the tezepelumab group and 44 in the placebo group), with 23 subjects reporting SAEs within the Infections and infestations System Organ Class (12 in the tezepelumab group and 11 in the placebo group), 8 subjects reported malignancies (4 in each treatment group), and 33 subjects reported injection site reactions (19 in the tezepelumab group and 14 in the placebo group). There were no events of anaphylaxis causally related to tezepelumab. There were no other reports of AESIs (opportunistic infections; helminth infections; Guillain-Barre Syndrome).</p>
---------------------------	--

Копія вірна



	<p>A total of 4 subjects experienced AEs related to COVID-19 (2 subjects with the PT of COVID-19).</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<ul style="list-style-type: none">• In the overall population, tezepelumab treatment resulted in a statistically significant and clinically meaningful reduction in AAER by 56% compared to placebo (rate ratio 0.44[95% CI 0.37, 0.53]; $p < 0.001$).• Tezepelumab treatment resulted in a statistically significant and clinically meaningful reduction of 41% in AAER compared with placebo in subjects with baseline blood eosinophils < 300 cells/μL (rate ratio 0.59 [95% CI 0.46, 0.75]; $p < 0.001$).• Tezepelumab treatment resulted in clinically meaningful reductions of 39% and 70% in AAER in subjects with baseline blood eosinophils < 150 cells/μL (rate ratio 0.61 [95% CI 0.42, 0.88]) and in subjects with baseline blood eosinophils ≥ 300 cells/μL (rate ratio 0.30 [95% CI 0.22, 0.40]), respectively.• AAER reductions were observed, irrespective of baseline eosinophil count, FeNO levels, allergic status [determined by perennial aeroallergen-specific IgE], or total IgE levels).• Tezepelumab reduced the rate of asthma exacerbation-related hospitalisations and emergency room visits by 79% over 52 weeks.• Tezepelumab treatment resulted in statistically significant and clinically meaningful improvements in lung function (pre-BD FEV1) as compared with placebo (least squares mean difference of 0.13), seen by 2 weeks (the earliest time point assessed) and was maintained to 52 weeks.• Tezepelumab treatment resulted in clinically meaningful improvements from baseline in quality of life (AQLQ(S)+12), asthma control (ACQ-6), and asthma symptoms (ASD) that were statistically significant compared with placebo, with an onset of effect as early as the first assessment (at 4 weeks, 2 weeks, and one week post-baseline, respectively) and maintained to 52 weeks.



Копія вірна

	<ul style="list-style-type: none">• Tezepelumab treatment reduced levels of biomarkers (eosinophil levels and FeNO) and cytokines (IL-5 and IL-13) associated with airway inflammation as early as Week 2 and reduction was sustained throughout 52 weeks. Tezepelumab treatment resulted in a progressive reduction in total serum IgE over 52 weeks.• After administration of tezepelumab, the mean serum trough concentration increased over time, approaching steady state by Week 12.• Tezepelumab had a low immunogenicity rate. The presence of ADA had no apparent impact on PK, PD, efficacy, or safety of tezepelumab.• Tezepelumab was well tolerated. Incidence of AEs appeared balanced between the tezepelumab and placebo groups. The results were consistent with the known safety profile of tezepelumab.• In adolescent subjects, tezepelumab treatment resulted in a clinically meaningful reduction in AAER, improvement in FEV1, and was well tolerated
Applicant (registration certificate holder)	<p><i>Sandhya</i></p> <hr/> <p>(signature)</p> <p>SANDHYA PONNARAMBIL</p> <hr/> <p>(full name)</p>

Копія вірна

[Handwritten signature]



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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<p>ТЕЗПАЙР (TEZSPIRE®) (МНН: Тезепелумаб) Розчин для ін'єкцій 210 мг/1,91 мл (110 мг/мл)</p>
2. Заявник	<p>АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB), SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje, Sweden)</p>
3. Виробник	<p>АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) Місцезнаходження Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція (Gartunavagen, Sodertalje 152 57 Sweden) (Випуск серій)</p>
4. Проведені дослідження:	<p>так X ні якщо ні, обґрунтувати</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інше. Нова діюча речовина.</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження 3 фази, що проводиться в паралельних групах з метою оцінки ефективності та безпеки тезепелумабу для дорослих і підлітків з тяжкою неконтрольованою астмою (NAVIGATOR) D5180C00007</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	З 23 листопада 2017 р. по 12 листопада 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Австрія, Бразилія, Канада, Франція, Німеччина, Ізраїль, Японія, Південна Корея, Росія, Саудівська Аравія, Південна Африка, Тайвань, Україна, Велика Британія, США та В'єтнам.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 1060 фактична: 1061
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета оцінки ефективності: оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться підшкірно (п/ш) в дозі 210 мг кожні 4 тижні (к4т), на загострення астми в дорослих і підлітків із тяжкою неконтрольованою астмою порівняно з плацебо.</p> <p>Ключова вторинна ціль оцінки ефективності: оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на функцію легень порівняно з плацебо.</p> <p>Ключова вторинна ціль оцінки ефективності: оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на стан здоров'я/якість життя, обумовлену станом здоров'я, порівняно з плацебо.</p> <p>Ключова вторинна ціль оцінки ефективності: оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на контроль астми порівняно з плацебо.</p> <p>Ключова вторинна ціль оцінки ефективності: оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на симптоми астми порівняно з плацебо.</p> <p>Інші вторинні цілі:</p> <p>Оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на інші кінцеві точки, пов'язані із загостреннями астми</p> <p>Оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на біомаркери</p> <p>Оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на інші показники контролю астми</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>Оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на використання ресурсів охорони здоров'я та втрату працездатності у зв'язку з астмою порівняно з плацебо</p> <p>Оцінити фармакокінетику (ФК) та імуногенність тезепелумабу</p> <p>Оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на загальну якість життя, обумовлену станом здоров'я</p> <p>Оцінити ефект тезепелумабу, що вводиться п/ш у дозі 210 мг к4т, на загальне враження пацієнта (PGI-C та PGI-S) та клініциста щодо ступеня тяжкості астми (CGI-C)</p> <p>Безпека:</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість тезепелумабу</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Багатоцентрове, міжнародне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінки ефективності та безпеки підшкірного (п/ш) введення тезепелумабу в дозі 210 мг кожні 4 тижні (к4т) як додаткової підтримувальної терапії з приводу тяжкої неконтрольованої астми.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік: 12–80 років • Діагностована лікарем та документально підтверджена астма впродовж щонайменше 12 місяців • Застосування призначеного лікарем препарату для контролю астми з прийомом інгаляційного кортикостероїду (ІКС) у середній або високій дозі протягом щонайменше 12 місяців. • Документально підтверджене лікування з прийомом ІКС у середній або високій добовій дозі (загальна добова доза еквівалентна ≥ 500 мкг сухого порошку флотиказону пропіонату) протягом щонайменше 3 місяців. • Відповідно до стандартної практики лікування потрібен принаймні один додатковий



	<p>підтримувальний препарат для контролю астми, прийом якого протягом щонайменше 3 місяців має бути документально підтверджений.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁ вранці до застосування бронходилататора (БД) <80 % від прогнозованої норми (для пацієнтів віком 12–17 років — <90 %) • Наявність астми, що підтверджується одним із таких чинників: задокументована оборотність об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) ≥12 % та ≥200 мл за попередні 12 місяців АБО оборотність ОФВ₁ ≥12 % та ≥200 мл після застосування БД (альбутерол/сальбутамол) під час скринінгу. • Наявність в анамнезі щонайменше 2 документально підтверджених загострень астми протягом 12 місяців. • Показник в опитувальнику для оцінки контролю астми (АСQ-6) ≥1,5 балу під час скринінгу та в день рандомізації: <p>Основні критерії невключення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інше захворювання легень, крім астми. • Рак в анамнезі. • Клінічно значуща інфекція в анамнезі. • Активний статус паління або стаж паління ≥10 пачко-років, а також використання засобів для вейпінгу, зокрема електронних сигарет. • Хронічне зловживання алкоголем або наркотиками протягом 12 місяців. • Гепатит В, С або ВІЛ. • Вагітність або годування груддю. • Наявність в анамнезі анафілактичної реакції на будь-який біологічний препарат. • Рандомізація учасника в поточне або попередні дослідження тезепелумабу.
--	--

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Тезепелумаб у дозі 210 мг, що вводиться підшкірно (п/ш)

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, що вводиться п/ш: 0,7 % (мас/об) натрію карбоксиметилцелюлози в 10 мМ ацетату, 250 мМ L-проліну, 0,01 % (мас/об) полісорбату 80, рН 5,0
15. Супутня терапія	Інгаляційний кортикостероїд у середній або високій дозі плюс другий препарат для контролю астми, що вимагається згідно зі стандартною практикою лікування, наприклад бета-агоністи тривалої дії (БАТД), антагоністи рецепторів лейкотрієну (АРЛТ), теофілін, антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії (АМРТД), кромони тощо. Застосування додаткових препаратів для контролю астми протягом щонайменше 3 місяців до 1-го візиту має бути документально підтверджене.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка: Річна частота загострень астми (РЧЗА)</p> <p>Основні вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна від вихідного рівня в показнику стандартизованого опитувальника для оцінки якості життя при астмі для пацієнтів віком від 12 років (AQLQ(S)+12). • Зміна від вихідного рівня в показнику ОФВ1 до введення дози препарату/застосування БД. • Зміна від вихідного рівня в показнику ACQ-6. • Зміна від вихідного рівня у щотижневому середньодобовому показнику щоденника для оцінки симптомів астми. <p>Інші вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час до першого загострення астми • Частка пацієнтів, у яких не відбувалося загострень астми • Середньорічна частота загострень, що вимагали звернення до служби невідкладної допомоги або госпіталізації • Зміна від вихідного рівня в показниках • фракції оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO) (ppb), визначеної в клініці • еозинофілів у периферичній крові • загального сироваткового IgE • Зміни від вихідного рівня у • середньотижневій кількості

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

	<p>випадків застосування препаратів екстреної терапії • середньотижневому показнику пікової швидкості видиху (ПШВ) вранці та ввечері • середньотижневій кількості прокидань уночі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Використання ресурсів охорони здоров'я, пов'язане з астмою (наприклад, позапланові візити до лікаря, позапланові телефонні дзвінки до лікаря, застосування інших засобів для лікування астми) • Показник опитувальника для оцінки працездатності та порушень діяльності, у тому числі під час навчання (WPAI+CIQ) • Залишкові концентрації препарату в сироватці крові Імуногенність: розвиток антитіл до препарату • Показник опитувальника для оцінки якості життя (EQ-5D-5L) • PGI-C, PGI-S та CGI-C
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні явища/серйозні побічні явища • Основні фізіологічні показники • Показники біохімічного аналізу крові/загального аналізу крові/аналізу сечі • Цифрові електрокардіограми
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Щоб статистична потужність дослідження для досягнення основних і додаткових цілей перевищувала 90 %, потрібно було набрати приблизно 1060 пацієнтів (по 530 у кожній групі лікування).</p> <p>Аналіз ефективності проводили в повній вибірці для аналізу (FAS), що складалася з усіх пацієнтів, які були рандомізовані та отримували будь-який із досліджуваних препаратів (ДП). Для основних аналізів ефективності використовували стратегію лікування та всі наявні дані протягом запланованого періоду лікування, в тому числі дані, отримані після припинення прийому ДП (докладалися всі зусилля, щоб зібрати дані після припинення застосування ДП (ПЗДП) до Тижня 52).</p> <p>Було застосовано багаторівневу стратегію перевірки, щоб підтвердити вищу ефективність тезепелумабу порівняно з</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



плацебо щодо кожної з первинних та основних вторинних кінцевих точок з одночасним контролем загальної частоти помилки типу 1 при альфа-рівні (2-сторонньому) 0,05.

Первинну кінцеву точку в усіх пацієнтів перевіряли при 2-сторонньому рівні значущості 0,01 для подальшого забезпечення статистично переконливих доказів.

В основному аналізі первинної кінцевої точки порівнювали річну частоту загострень астми (РЧЗА) між групами лікування протягом 52 тижнів, використовуючи негативну біноміальну модель. Змінною відповіді була кількість загострень астми, що виникли в пацієнта протягом періоду дослідження. Лікарський засіб, регіон, вік та епізоди загострень включалися в модель як фактори. Логарифм часу існування ризику загострень протягом дослідження використовувався як змінна зміщення.

В основному аналізі ключових вторинних кінцевих точок порівнювали середні зміни на Тижні 52 між групами лікування, використовуючи модель змішаних ефектів для повторних вимірювань. Змінною відповіді була зміна від вихідного рівня під час кожного планового візиту після рандомізації до Тижня 52 включно. Лікарський засіб, візит, регіон, вік та взаємодія з ефектом лікування залежно від візиту включалися в модель як фактори. Вихідний рівень відповідної кінцевої точки також включався до моделі як неперервна лінійна коваріата.

Аналізи чутливості проводилися для первинних та основних вторинних кінцевих точок, у тому числі аналізи для визначення впливу відсутніх даних і раннього припинення застосування ДП. Також проводилися додаткові аналізи для визначення стабільності ефектів лікування в підгрупах із розбивкою за демографічними даними та характеристиками захворювання на вихідному рівні.

Усі змінні, пов'язані з безпекою, були представлені описово за результатами

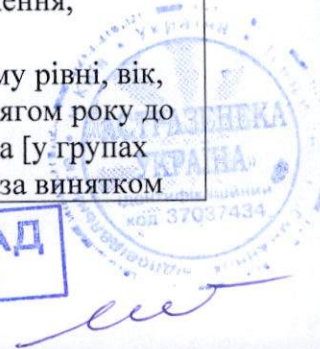


**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

[Handwritten signature]

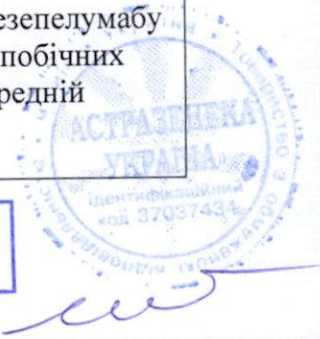
	аналізу, проведеного у вибірці для оцінки безпеки.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Більшість пацієнтів у вибірці FAS були представниками європеїдної раси (62,2 %), жіночої статі (63,5 %) та не латиноамериканського чи іспанського походження (84,5 %). Середній вік становив 49,5 років (діапазон: 12–80), середній індекс маси тіла (ІМТ) — 28,49; 82 пацієнти мали вік від ≥ 12 до 17 років (підлітки), всі решта були дорослими, 170 із яких мали вік від ≥ 65 до 80 років.
20. Результати ефективності	<p>Протягом 52-тижневого періоду дослідження тезепелумаб у дозі 210 мг п/ш к4т загалом продемонстрував статистично значуще поліпшення ефективності порівняно з плацебо щодо всіх первинних та основних вторинних кінцевих точок у пацієнтів із тяжкою астмою. Лікування тезепелумабом протягом 52 тижнів значно знизило РЧЗА (на 56 %) порівняно з плацебо (співвідношення РЧЗА — 0,44 [95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,37; 0,53], $p < 0,001$). Лікування тезепелумабом призвело до зниження РЧЗА у пацієнтів із рівнем еозинофілів < 300/мкл (співвідношення РЧЗА — 0,59 [95 % ДІ 0,46; 0,75]; $p < 0,001$), а також у пацієнтів із рівнем еозинофілів ≥ 300/мкл та < 150/мкл. Зниження РЧЗА спостерігалось в пацієнтів, які отримували тезепелумаб, незалежно від вихідних показників фракції оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO), еозинофілів у крові або загального імуноглобуліну Е (IgE), а також від алергічного/неалергічного статусу на вихідному рівні (що визначався як позитивний результат флуоресцентного імуноферментного аналізу на сироватковий IgE в панелі цілорічних аероалергенів або як негативні результати аналізів на всі цілорічні аероалергени в панелі).</p> <p>Крім того, лікування тезепелумабом забезпечило клінічно значуще зниження РЧЗА в більшості підгруп із розбивкою за вихідними характеристиками (доза ІКС на момент включення в дослідження, застосування пероральних кортикостероїдів на вихідному рівні, вік, стать, раса, загострення протягом року до дослідження, індекс маси тіла [у групах $\geq 18,5$], географічний регіон [за винятком</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



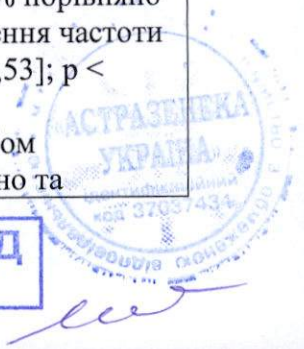
	<p>Центральної/Східної Європи] та носові поліпи у 2-річний період до рандомізації).</p> <p>Лікування тезепелумабом також продемонструвало статистично та клінічно значуще поліпшення ОФВ1 через 52 тижні від вихідного рівня порівняно з плацебо (0,23 л проти 0,10 л, різниця 0,13 л [95 % ДІ 0,08; 0,18]; $p < 0,001$). Поліпшення спостерігалось під час першої часової точки оцінки через 2 тижні після вихідного рівня та зберігалось до 52-го тижня.</p> <p>Крім того, лікування тезепелумабом продемонструвало клінічно значущі поліпшення від вихідного рівня, які мали також статистичну значущість у порівнянні з плацебо, щодо якості життя, визначеної за допомогою опитувальника AQLQ(S)+12 (1,48 та 1,14 відповідно, різниця 0,33 [95 % ДІ 0,20; 0,47]; $p < 0,001$), щодо контролю астми, визначеного за шкалою ACQ-6 (-1,53 та -1,20 відповідно, різниця -0,33 [95 % ДІ -0,46; -0,20], $p < 0,001$), і симптомів, визначених, за допомогою щоденника для оцінки симптомів астми (ASD) (-0,70 та -0,59 відповідно, різниця -0,11 [95 % ДІ -0,19; -0,04]; $p = 0,004$). Поліпшення в кожній із цих кінцевих точок спостерігалось під час першої часової точки оцінки після вихідного рівня, яка становила від 1 до 4 тижнів, залежно від першої часової точки оцінки.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>До аналізу безпеки було включено 1059 пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу ДП: 528 у групі тезепелумабу та 531 у групі плацебо.</p> <p>Середня тривалість застосування препарату була подібною в обох групах лікування — 352,3 дня (діапазон: від 34 до 404) і 342,2 дня (діапазон: від 29 до 397) у групах тезепелумабу та плацебо відповідно.</p> <p>Тезепелумаб добре переносився пацієнтами з тяжкою астмою, клінічно значущих відмінностей у результатах оцінки безпеки між групами тезепелумабу та плацебо не було. Більшість побічних явищ (ПЯ) мали легкий або середній ступінь тяжкості.</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>Частота виникнення ПЯ протягом лікування була подібною в групах тезепелумабу (77,1 %) і плацебо (79,5 %); загалом у 8,7 % пацієнтів у групі тезепелумабу та у 13,2 % у групі плацебо спостерігалися серйозні ПЯ (СПЯ), жодне з яких не мало летального наслідку. Більшість ПЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості. Загалом у 36 (6,8 %) пацієнтів у групі тезепелумабу та у 57 (10,7 %) пацієнтів у групі плацебо протягом лікування виникли ПЯ, які призвели до припинення застосування ДП. Найчастішими ПЯ у термінах переважного використання (ТПВ) були назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, головний біль та астма.</p> <p>Частота побічних явищ, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ), у групі тезепелумабу в цілому була низькою та подібною до такої в групі плацебо. Загалом у 90 пацієнтів зареєстровано тяжкі інфекції (46 у групі тезепелумабу та 44 у групі плацебо), при цьому у 23 пацієнтів зафіксовано СПЯ в межах системно-органного класу «Інфекційні та паразитарні захворювання» (12 у групі тезепелумабу та 11 у групі плацебо), у 8 пацієнтів зареєстровано злоякісні новоутворення (по 4 в кожній групі лікування), а у 33 пацієнтів — реакції в місці ін'єкції (19 у групі тезепелумабу та 14 у групі плацебо). Не було випадків анафілаксії, що мали причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням тезепелумабу. Інших повідомлень про ПЯОІ (опортуністичні інфекції; гельмінтози; синдром Гієна-Барре) не було.</p> <p>Загалом у 4 пацієнтів спостерігалися ПЯ, пов'язані з COVID-19 (2 пацієнти з COVID-19 у терміні переважного використання).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У загальній популяції лікування тезепелумабом забезпечило статистично та клінічно значуще зниження РЧЗА на 56 % порівняно з плацебо (співвідношення частоти — 0,44 [95 % ДІ 0,37; 0,53]; $p < 0,001$). • Лікування тезепелумабом забезпечило статистично та

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



клінічно значуще зниження РЧЗА на 41 % порівняно з плацебо в пацієнтів із кількістю еозинофілів у крові на вихідному рівні <300 клітин/мкл (співвідношення частоти — 0,59 [95 % ДІ 0,46; 0,75]; $p < 0,001$).

- Лікування тезепелумабом забезпечило клінічно значуще зниження РЧЗА на 39 % і 70 % у пацієнтів із кількістю еозинофілів у крові на вихідному рівні <150 клітин/мкл (співвідношення частоти — 0,61 [95 % ДІ 0,42; 0,88]) та ≥ 300 клітин/мкл (співвідношення частоти — 0,30 [95 % ДІ 0,22; 0,40]) відповідно.
- Зниження РЧЗА спостерігалось незалежно від вихідних показників еозинофілів, FeNO, алергічного статусу [визначеного за цілорічним аероалергенспецифічним IgE] або загальним IgE.
- Застосування тезепелумабу знизило частоту випадків госпіталізації з приводу загострення астми та звернень до пунктів невідкладної допомоги на 79 % протягом 52 тижнів.
- Лікування тезепелумабом забезпечило статистично та клінічно значуще поліпшення функції легень (ОФВ1 до застосування БД) порівняно з плацебо (середня різниця за методом найменших квадратів — 0,13), що спостерігалось через 2 тижні (найраніша часова точка оцінки) та зберігалось до 52-го тижня.
- Лікування тезепелумабом забезпечило клінічно значуще поліпшення якості життя (AQLQ(S)+12), контролю астми (ACQ-6), та симптомів астми (ASD) від вихідного рівня, яке було статистично значущим порівняно з плацебо, причому ефект спостерігався вже під час першого оцінювання (через 4 тижні, 2 тижні та один тиждень після вихідного рівня відповідно) та зберігався до 52-го тижня.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<ul style="list-style-type: none">• Лікування тезепелумабом знизило рівні біомаркерів (еозинофіли та FeNO) та цитокінів (IL-5 та IL-13), асоційованих із запаленням дихальних шляхів, уже на 2-му тижні, і це зниження зберігалось протягом 52 тижнів. Лікування тезепелумабом забезпечило безперервне зниження рівня загального сироваткового IgE протягом 52 тижнів.• Після введення тезепелумабу, середня залишкова концентрація препарату в сироватці крові з часом зростала та до Тижня 12 наближалася до рівноважного стану.• Тезепелумаб мав низький коефіцієнт імуногенності. Наявність антитіл до препарату (ADA) не чинила помітного впливу на ФК, ФД, ефективність або безпеку тезепелумабу.• Тезепелумаб добре переносився. Частота виникнення ПЯ була збалансованою між групами тезепелумабу та плацебо. Результати відповідали встановленому профілю безпеки тезепелумабу.• У пацієнтів підліткового віку лікування тезепелумабом добре переносилося, забезпечувало клінічно значуще зниження РЧЗА та поліпшення показників ОФВ1.
--	---

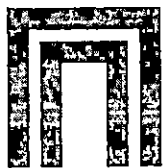
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
САНДХІЯ ПОННАРАМБІЛ
(SANDHIA PONNARAMBIL)

(П.І.Б.)

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО





CERTIFICATE OF TRANSLATION

Translator's full name: Yuliia Kostiuchyk
Diploma M18 # 093341 dated 30 June 2018

Following documents were translated:

- From English into Ukrainian:
1. 20231003_Annex 29 en tsm signed_
 2. 20231005_Annex-30-Navigator- Ukraine MAA
 3. 20231005_Annex-30-pathway-Ukraine MAA

I confirm that these translations are accurate and consistent among each other.

Translator's Signature:



Date: 31.10.2023

Annex 30
 to the Procedure for Conducting Expert
 Evaluation of Registration Materials
 Pertinent to Medicinal Products
 Submitted for the State Registration (Re-
 Registration) and for Expert Evaluation
 of Materials about Introduction of
 Changes to Registration Materials
 during the Validity Period of
 Registration Certificate (item 4 section
 IV)

Clinical study report №2

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	TEZSPIRE® (INN: Tezepelumab) Solution for injection <i>210 mg/1.91 ml (110 mg/mL)</i>
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Location of activity Gartnavagen Sodertalje 152 57 Sweden (Batch release)
4. Studies conducted:	yes x no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance.
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Inadequately Controlled, Severe Asthma (D5180C00001)
6. Phase of clinical trial	2b



Копія вірна

Handwritten signature

7. Period of clinical trial	From 19 December 2013 through 1 March 2017
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA, Slovakia, Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Israel, Japan, Latvia, Lithuania, Serbia, South Africa, and Ukraine
9. Number of trial subjects	planned: 552 actual: 550
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary Objective: To evaluate the effect of 3 dose levels of tezepelumab on asthma exacerbations in adult subjects with inadequately controlled, severe asthma.</p> <p>Secondary Objectives:</p> <ol style="list-style-type: none">1. To evaluate the effect of tezepelumab on asthma exacerbations, lung function, and asthma symptoms in the pre-specified subpopulations of asthma.2. To evaluate the effect of tezepelumab on lung function.3. To assess the effect of tezepelumab on asthma symptoms and other metrics related to asthma control.4. To assess the effect of tezepelumab on other parameters of asthma exacerbations.5. To determine the optimal dose and regimen of tezepelumab to be used in later studies.6. To assess the effect on tezepelumab on health-related quality of life (HRQoL).7. To evaluate the safety and tolerability of tezepelumab.8. To describe the pharmacokinetics (PK) and immunogenicity of tezepelumab
11. Clinical trial design	This was a Phase 2, multicenter, multinational, dose-ranging, double-blind, randomized, parallel-arm, placebo-controlled study to evaluate the effect of 3 dose levels of tezepelumab on the annual asthma exacerbation rate (AER) in adult subjects with inadequately controlled, severe asthma.
12. Main inclusion criteria	Key Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none">• Age 18 through 75



Копія вірна

- Body mass index (BMI) between 18-40 kg/m² and weight greater than or equal 40 kg
- Documented physician-diagnosed asthma
- Subjects must have received a physician-prescribed asthma controller regimen with medium- or high-dose inhaled corticosteroids (ICS) plus long acting β 2 agonist (LABA) -If on asthma controller medications in addition to ICS plus LABA, the dose of the other asthma controller medications (leukotriene receptor inhibitors, theophylline, secondary ICS, long-acting anti-muscarinics (LAMA), cromones, or maintenance oral prednisone or equivalent up to a maximum of 10 mg daily or 20 mg every other day for the maintenance treatment of asthma) must be stable.
- Subjects must have a documented history of at least 2 asthma exacerbation events OR at least 1 severe asthma exacerbation resulting in hospitalization within the 12 months prior to first study visit.

Key exclusion criteria:

- Diagnosis of vocal cord dysfunction, reactive airways dysfunction syndrome, hyperventilation and panic attacks, or other mimics of asthma.
- Current smokers or subjects with a smoking history of \geq 10 pack years
- Former smokers with < 10 pack years must have stopped for at least 1 year to be eligible.
- Any concomitant respiratory disease that in the opinion of the investigator and/or medical monitor will interfere with the evaluation of the investigational product or interpretation of subject safety or study results (eg, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, pulmonary fibrosis, bronchiectasis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, Churg-Strauss syndrome).



Копія вірна

ew

	<ul style="list-style-type: none"> • Evidence of active liver disease. • History of Cancer, except for basal cell carcinoma or insitu carcinoma of the cervix treated with apparent success with curative therapy or other malignancies are eligible provided that curative therapy was completed - Known history of active tuberculosis (TB) • History of anaphylaxis to any biologic therapy • Positive medical history for hepatitis B or C • Subject with human immunodeficiency virus (HIV) or subject taking antiretroviral medications, as determined by medical history and/or subject's verbal report.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	tezepelumab 70 mgQ4W, 210 mg Q4W, or 280 mg administered subcutaneously (SC)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Placebo administered subcutaneously (SC), formulated with 10 mM sodium acetate, 9% (w/v) sucrose, and 0.004% (w/v) polysorbate 20, pH 5.2.
15. Concomitant therapy	Subjects must have received a physician-prescribed asthma controller regimen with medium- or high-dose inhaled corticosteroids (ICS) plus long acting β 2 agonist (LABA) -If on asthma controller medications in addition to ICS plus LABA, the dose of the other asthma controller medications (leukotriene receptor inhibitors, theophylline, secondary ICS, long-acting anti-muscarinics (LAMA), cromones, or maintenance oral prednisone or equivalent up to a maximum of 10 mg daily or 20 mg every other day for the maintenance treatment of asthma) must have been stable.
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>The primary endpoint for this study is the annualized AER measured at Week 52.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction in AER, change from baseline in FEV1, and change from baseline in overall symptom score was be evaluated at Week 52 in the following pre-specified subpopulations of asthma: 1) eosinophilic and non-eosinophilic; 2) Th2 high/low 3) FeNO high/low; 4) periostin high/low; 5) current post-BD FEV1 reversibility; 6)

Копія вірна



[Handwritten signature]

	<p>allergic and non-allergic; 7) study sites non-Japanese/Japanese; 8) ICS dose medium/high; 9) no chronic OCS use and current post-BD FEV1 reversibility</p> <ul style="list-style-type: none">• Change from baseline in lung function as measured by pre-BD and post-BD FEV1 and FVC at Week 52 in the overall population.• Change from baseline in asthma symptoms (daytime and nighttime symptom frequency and severity, activity avoidance and limitation, asthma-related stress and fatigue as well as rescue asthma medication use) as measured by the Asthma Daily Diary, and other measures of asthma control as measured by the ACQ-6 at Week 52 in the overall population.• Annualized rate of hospitalizations due to asthma (i.e., severe asthma exacerbations), time to first asthma exacerbation/severe asthma exacerbation, and proportion of subjects with one or more asthma exacerbations/severe asthma exacerbations at Week 52• A dose- and exposure-response analysis was done at Week 52 on reduction in AER, change from baseline in FEV1, and change from baseline in overall symptom score to determine the optimal dose and regimen of tezepelumab.• Change from baseline in AQLQ(S)+12 and EQ-5D-5L at Week 52
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability were assessed as secondary endpoints. Treatment-emergent adverse events (TEAEs), treatment-emergent serious adverse events (TESAEs), laboratory measurements (hematology, serum chemistry, and urinalysis), electrocardiograms, and vital signs were evaluated during the study (from Day 1 to Week 64).
18. Statistical methods	Primary endpoint: The primary endpoint was a reduction in the annualized AER measured at Week 52. The annual AER was presented as a weighted mean



Копія вірна

(total number of exacerbations for the treatment group divided by the total duration of person follow-up) per the joint guidelines recommended by the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).

The study was powered to detect a 40% reduction in annualized AER for each tezepelumab treatment group compared to placebo, assuming an AER of 0.7 in the placebo group, a 2-sided significance level of 0.1, 80% power, and a dispersion parameter of 0.7 based on the negative binomial distribution.

The primary endpoint analysis was conducted using a negative binomial regression model with treatment group, baseline blood eosinophil count (\geq or $<$ 250 cells/ μ L), and baseline ICS dose level (medium or high) as covariates. The primary endpoint was tested using a stepdown method for 3 hypotheses (from the high dose [280 mg Q2W] to the medium dose [210 mg Q4W] to the low dose [70 mg Q4W] when compared with placebo) to maintain the overall type-1 error rate at 0.1 (two sided).

The primary analysis was conducted based on the intent-to-treat (ITT) population. Subjects who were randomized and received any investigational product were included in the ITT population, and subjects were analyzed according to their randomized treatment group. The primary efficacy analysis was repeated for the following pre-specified subpopulations of asthma: 1) eosinophilic and non-eosinophilic; 2) Th2 high/low; 3) FeNO high/low; 4) periostin high/low; 5) current post-BD FEV1 reversibility (yes/no); and 6) allergic and non-allergic.

Secondary Endpoints:

Change from baseline in pre-BD FEV1 and FVC, at Week 52 were analyzed using a generalized linear mixed model, with treatment, baseline blood eosinophil count (\geq or $<$ 250 cells/ μ L), baseline inhaled corticosteroid dose level (medium or high),



Копія вірна

[Handwritten signature]

age, gender, race, visit, visit by treatment interaction, and corresponding baseline value included in the model.

Change from baseline in ACQ-6 score, AQLQ(S)+12, and Asthma Daily Diary at Week 52 were analyzed using a generalized linear mixed model with treatment, baseline blood eosinophil count (\geq or <250 cells/ μ L),

baseline inhaled corticosteroid dose level (medium or high), visit, visit by treatment interaction, and corresponding baseline value included in the model.

The annualized rate of severe asthma exacerbations at Week 52 was analyzed using a negative binomial model,

with treatment, baseline blood eosinophil count, and baseline inhaled glucocorticoid dose level included in the model.

Time to first asthma exacerbation and severe asthma exacerbation were analyzed using a Cox proportional hazard model with treatment, baseline blood eosinophil count, and baseline inhaled glucocorticoid dose level included in the model.

The proportion of patients having one or more asthma exacerbations and severe asthma exacerbations, respectively, through Week 52 in each of the tezepelumab treatment groups was compared with that in the placebo group using a Pearson's chi-squared test.

No adjustments were made for the multiplicity for the secondary endpoints. Nominal P values were provided.

Safety:

The safety of tezepelumab was assessed by summarizing TEAEs and TESAEs as well as other safety measurements including clinical lab, ECG, and vital signs based on the as-treated population. Treatment emergent

AEs and SAEs were summarized categorically by system organ class (SOC), Medical

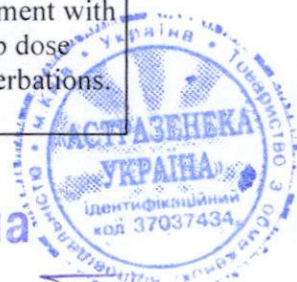


Копія вірна

[Handwritten signature]

	<p>Dictionary for Regulatory Activities preferred term, severity, and relationship to investigational product from initiation of investigational product through Week 64. Other safety assessments, as well as their changes from baseline, were evaluated at each collection time point.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>The mean age of the ITT population was approximately 51.55 years (range 20.0 to 75.0 years). The majority of subjects were White, female, and Not Hispanic or Latino. Body mass index ranged from 18 to 44.4 kg/m²</p>
20. Efficacy results	<p>The primary endpoint was met. In the ITT population, a significant reduction in the primary endpoint, annualized AER at Week 52, was observed with all 3 tezepelumab dose groups, compared with placebo (AER reduction of 62%, 71%, and 66% for the 70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W tezepelumab groups, respectively; $p < 0.001$). Furthermore, numerically higher reductions in AER were observed at the 2 higher doses of tezepelumab compared with the 70 mg Q4W dose. When subjects were categorized into different subpopulations of interest such as blood eosinophil count cutpoints ($\geq / < 300$ cells/μL), Th2 high/low, FeNO ($\geq / < 24$ ppb), and allergic/non-allergic status, the results were consistent with the ITT population with similar reductions in AER observed with the 3 tezepelumab doses compared with placebo.</p> <p>Tezepelumab treatment resulted in a reduction in the number of asthma exacerbations through Week 52 with no subjects in either of the 3 tezepelumab dose groups experiencing > 3 exacerbations. Tezepelumab treatment resulted in reductions in the annualized rate of hospitalizations due to asthma (ie, severe asthma exacerbations) of 74%, 86%, and 74% with 70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W tezepelumab groups, respectively, compared with placebo at Week 52 with the greatest reduction observed with the 210 mg Q4W dose through Week 52. Furthermore, the number of severe asthma exacerbations was reduced following tezepelumab treatment with no subjects in any of the tezepelumab dose groups experiencing ≥ 2 severe exacerbations.</p>

Копія вірна

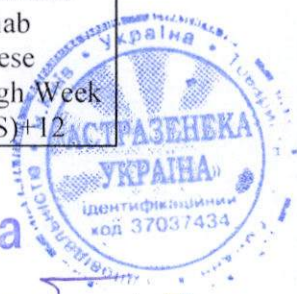


[Handwritten signature]

For secondary endpoints of lung function including pre-BD FEV1 and FVC, improvements from baseline were observed with all 3 tezepelumab dose groups compared with placebo at Week 52.

Increases from baseline in pre-BD FEV1 and FVC were observed as early as Week 4 (first time point assessed) in all 3 tezepelumab groups compared with placebo and these increases were generally maintained over time for the duration of the study.

For the PROs, ACQ-6, AQLQ[S]+12, and asthma symptom daily diary score, improvements from baseline were observed with all 3 tezepelumab dose groups compared with placebo at Week 52. A greater proportion of subjects in the tezepelumab groups overall achieved clinically meaningful improvements of ≥ 0.5 from baseline in asthma symptoms compared with placebo based on the ACQ-6 (76.9% in total tezepelumab group vs 63.4% in placebo; $p = 0.002$) and AQLQ(S)+12 scores (74.7% in total tezepelumab group vs 61.7% in placebo $p = 0.007$) at Week 52 (LOCF). Improvements from baseline in the mean ACQ-6 and AQLQ(S)+12 scores over time were observed in all 3 tezepelumab groups compared with placebo and these improvements were maintained through Week 64. A numerically greater proportion of subjects in all 3 tezepelumab dose groups achieved either full (mean ACQ-6 score ≤ 0.75 ; 28.3% in the tezepelumab total group vs 16.0% in placebo) or partial control of asthma symptoms (mean ACQ-6 score > 0.75 and < 1.5 ; 21.8% in the total tezepelumab group vs 19.1% in placebo) at Week 52 ($p < 0.05$; LOCF). Tezepelumab treatment at all 3 doses also resulted in large improvements of ≥ 1.5 from baseline in the AQLQ(S)+12 score compared with placebo (36.3% in the total tezepelumab group vs 25.8% in the placebo group; $p = 0.041$) at Week 52 (LOCF). Relative improvements from baseline in the mean ACQ-6 and AQLQ(S)+12 scores over time were observed in all 3 tezepelumab groups compared with placebo and these improvements were maintained through Week 64. The improvements in the AQLQ(S)+12



Копія вірна

[Handwritten signature]

	<p>score over time appeared to be dosedependent. Improvements in asthma symptoms based on the daily diary were noted in all 3 tezepelumab dose groups compared with placebo at Week 52 with numerically greater improvements observed with the 210 mg Q4W and 280 mg Q2W doses.</p> <p>Results from the post-hoc analysis after excluding subjects with anomalous PK profiles showed reductions in AER of 60% (p<0.001), 70% (p < 0.001), and 68% (p < 0.001) for the 70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W doses, respectively, compared with placebo. These results were similar to those observed in the ITT population. Similarly, improvements in pre-BD FEV1 and FVC were also observed across all treatment groups after excluding subjects with PK anomalies (p < 0.05 for all 3 tezepelumab doses compared with placebo.</p> <p>Treatment with tezepelumab resulted in substantial and persistent reductions in the levels of peripheral blood eosinophils and FeNO beginning as early as Week 4 (first time point assessed) and these reductions were maintained over time. A progressive decrease in total serum IgE levels reductions was observed in all 3 tezepelumab groups compared to baseline and these reductions were maintained over time. The changes in the levels of the peripheral blood eosinophils and FeNO occurred rapidly and in parallel with the changes in the clinical endpoints.</p>
21. Safety results	<p>The overall incidence of TEAEs were similar between the placebo (65.9%) and the tezepelumab (66.0%) dose groups. A majority of subjects had TEAEs that were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate) in severity and not related to investigational product. The incidence of TEAEs related to investigational product was low and generally similar between tezepelumab (70 mg Q4W, 14 subjects [10.1%]; 210 mg Q4W 14 subjects [10.2%]; 280 mg Q2W 12 subjects [8.8%]) and placebo (11 subjects [8.0%]) groups.</p> <p>The incidence of TESAEs were generally low overall and similar between the tezepelumab (48 subjects [11.7%] overall) and placebo groups (18 subjects [13.0%]). One subject in</p>

Копія вірна



	<p>the 70 mg Q4W tezepelumab group had a Grade 4 (life-threatening) TESAE of pneumonia that was considered related to investigational product. The same subject died during the study due to cerebrovascular accident and this event was considered related to investigational product by the investigator. One subject in the 210 mg Q4W tezepelumab group (Subject 2000963004) had a TESAE Guillain-Barre syndrome that was considered related to investigational product by the investigator. TEAEs that resulted in permanent discontinuation of investigational product occurred in few subjects, and at a similar incidence between the tezepelumab (5 subjects [1.2%] overall) and placebo (1 subject [0.7%]) groups.</p> <p>The incidence of injection site TEAEs was low and similar between the placebo (1 mL [3.6%]; 1.5 mL [2.9%]) and the total tezepelumab (1 mL [2.4%]; 1.5 mL [2.9%]) groups, and the majority of events were mild or moderate in severity, and none of the events were serious. No major safety signals related to AEs of special interest of helminth infections, serious infections with special attention to respiratory infections, injection site reactions, anaphylactic/hypersensitivity reactions, or malignancies were identified in the study.</p> <p>Overall, there were no clinically meaningful differences between placebo and tezepelumab treatment groups for hematology, urinalysis, serum chemistry, vital signs, and ECG parameters.</p> <p>The assessment of the overall safety data available from the study has not identified safety signals associated with tezepelumab at either the 70 mg Q4W, 210 mg Q4W, or 280 mg Q2W dosing regimen. The data support further clinical development of tezepelumab.</p>
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none">The primary endpoint was met. In the ITT population, a significant reduction in the primary endpoint, annualized AER, was observed with all 3 tezepelumab dose groups, compared with placebo at Week 52, irrespective of subgroup categories including but not limited to blood eosinophil count

Копія вірна



	<p>cutpoints (\geq/$<$ 250 cells/μL or \geq/$<$ 300 cells/μL), Th2 high/low, FeNO (\geq/$<$ 24 ppb), and allergic/non-allergic status.</p> <ul style="list-style-type: none">• Considerable improvements from baseline through Week 52 were observed for key secondary endpoints including pre-BD FEV1, ACQ-6, AQLQ(S)+12, and asthma symptom diary score, with all 3 tezepelumab dose groups compared with placebo.• Treatment with tezepelumab decreased the levels of biomarkers related to Th2 and eosinophilic inflammation such as peripheral blood eosinophils, FeNO, and total serum IgE.• Tezepelumab was well-tolerated at all doses and the safety profile was well balanced between the tezepelumab and placebo groups. No new safety signals associated with tezepelumab were identified.
Applicant (registration certificate holder)	<p><i>Sandhya</i> (signature) SANDHYA PONNARAMBZZL (full name)</p>



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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ТЕЗПАЙР (TEZSPIRE®) (МНН: Тезепелумаб) Розчин для ін'єкцій 210 мг/1,91 мл (110 мг/мл)
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) Місцезнаходження Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція (Gartunavagen, Sodertalje 152 57 Sweden) (Випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так х ні якщо ні, обґрунтувати

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інше. Нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження 2 фази з оцінки ефективності та безпеки препарату MEDI9929 для дорослих пацієнтів із неадекватно контрольованою тяжкою астмою (D5180C00001)
6. Фаза клінічного випробування	2b
7. Період проведення клінічного випробування	3 19 грудня 2013 р. по 1 березня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Словаччина, Болгарія, Чеська Республіка, Угорщина, Ізраїль, Японія, Латвія, Литва, Сербія, Південно-Африканська Республіка, Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 552 фактична: 550
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: оцінити ефект тезепелумабу в 3 рівнях дозування на загострення астми у дорослих пацієнтів із неадекватно контрольованою тяжкою астмою.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оцінити ефект тезепелумабу на загострення астми, функцію легень і симптоми астми у попередньо визначених підгрупах пацієнтів з астмою. 2. Оцінити ефект тезепелумабу на функцію легень. 3. Оцінити ефект тезепелумабу на симптоми астми та інші показники, пов'язані з контролем астми. 4. Оцінити ефект тезепелумабу на інші показники загострення астми. 5. Визначити оптимальну дозу та схему застосування тезепелумабу для подальших досліджень. 6. Оцінити ефект тезепелумабу на якість життя, обумовлену станом здоров'я (ЯЖОСЗ). 7. Оцінити безпеку та переносимість тезепелумабу.



	8. Описати фармакокінетику (ФК) та імуногенність тезепелумабу.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, міжнародне, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази 2 з підбором дози, яке проводиться в паралельних групах з метою оцінки ефекту тезепелумабу в 3 дозуваннях на річну частоту загострень астми (ЧЗА) в дорослих пацієнтів із неадекватно контрольованою тяжкою астмою.
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none">• Вік від 18 до 75 років включно• Індекс маси тіла (ІМТ) 18–40 кг/м² та маса тіла ≥40 кг• Діагностована та задокументована лікарем астма• Пацієнти мали застосовувати призначену лікарем схему контролю астми: інгаляційний кортикостероїд (ІКС) у середній або високій дозі плюс β2-агоніст тривалої дії (БАТД) - Якщо на додаток до комбінації ІКС та БАТД застосовувався інший препарат для контролю астми (інгібітори лейкотрієнових рецепторів, теофілін, додаткові ІКС, антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії (АМРТД), кромони або пероральний преднізон чи еквівалент у максимальній добовій дозі 10 мг або 20 мг через день для підтримувальної терапії астми), його доза мала бути стабільною.• У пацієнтів в анамнезі мало бути щонайменше 2 епізоди загострення астми АБО принаймні 1 тяжке загострення астми, що призвело до госпіталізації, у 12-місячний період до першого візиту в межах дослідження. <p>Основні критерії невключення:</p> <ul style="list-style-type: none">• Дисфункція голосових зв'язок, синдром реактивної дисфункції дихальних шляхів, гіпервентиляція та панічні атаки або інші стани, що імітують астму.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<ul style="list-style-type: none">• Активні курці або пацієнти зі стажем паління ≥ 10 пачко-років.• Колишні курці зі стажем паління < 10 пачко-років могли взяти участь у дослідженні, якщо вони кинули палити щонайменше за 1 рік до його початку.• Будь-яке супутнє респіраторне захворювання, яке, на думку дослідника та/або медичного наглядача, перешкоджатиме оцінюванню досліджуваного препарату або інтерпретації даних щодо безпеки пацієнтів чи результатів дослідження (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень, кістозний фіброз, легеневий фіброз, бронхоектатична хвороба, алергічний бронхолегеневий аспергільоз, синдром Черджа-Стросс).• Ознаки активного захворювання печінки.• Рак в анамнезі, за винятком базальноклітинної карциноми або карциноми шийки матки in situ, з приводу яких було застосовано успішну радикальну терапію, а також інших злоякісних захворювань за умови, що було проведено радикальну терапію. Активний туберкульоз (ТБ) в анамнезі• Наявність в анамнезі анафілактичної реакції на будь-який біологічний препарат• Наявність в анамнезі гепатиту В або С• Наявність вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) або застосування пацієнтом антиретровірусних препаратів (згідно з даними в історії хвороби та/або зі слів пацієнта).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тезепелумаб у дозі 70 мг кожні 4 тижні (к4т), 210 мг к4т або 280 мг підшкірно (п/ш)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, що вводиться підшкірно (п/ш), та містить 10 мМ ацетату натрію, 9% (мас/об) цукрози та 0,004% (мас/об) полісорбату 20, рН 5,2.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти мали застосовувати призначену лікарем схему контролю астми: інгаляційний кортикостероїд (ІКС) у середній або високій дозі плюс β2-агоніст тривалої дії (БАТД) - Якщо на додаток до комбінації ІКС та БАТД застосовувався інший препарат для контролю астми (інгібітори лейкотрієнових рецепторів, теофілін, додаткові ІКС, антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії (АМРТД), кромони або пероральний преднізон чи еквівалент у максимальній добовій дозі 10 мг або 20 мг через день для підтримувальної терапії астми), його доза мала бути стабільною.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні є середньорічна ЧЗА, визначена на Тижні 52.</p> <ul style="list-style-type: none">• Зниження ЧЗА, зміни від вихідного рівня в показниках об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) та в загальному балі оцінки симптомів оцінювали на Тижні 52 в таких попередньо визначених підгрупах пацієнтів з астмою: 1) підвищений/не підвищений рівень еозинофілів; 2) високий/низький рівень Th2; 3) високий/низький показник FeNO; 4) високий/низький рівень періостину; 5) поточна оборотність ОФВ1 після застосування бронходилататора (БД); 6) алергічний/не алергічний статус; 7) не японські/японські дослідницькі центри; 8) середня/висока доза ІКС; 9) відсутність тривалого застосування пероральних кортикостероїдів (ПКС) і поточна оборотність ОФВ1 після застосування БД• Зміни у функції легень від вихідного рівня до 52-го тижня в загальній популяції, що визначаються за показниками ОФВ1 і форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) до та після застосування БД.• Зміни від вихідного рівня до 52-го тижня в симптомах астми у загальній популяції (частота і тяжкість симптомів у денний і нічний час, уникнення та обмеження

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>активності, стрес і втома, пов'язані з астмою, використання засобів екстреної протиастматичної терапії), що визначаються за допомогою щоденника астми, а також зміни в інших показниках контролю астми, що визначаються за допомогою опитувальника для оцінки контролю астми (ACQ-6).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середньорічна кількість випадків госпіталізації через астму (тобто, тяжких загострень астми), час до першого загострення астми/тяжкого загострення астми та частка пацієнтів з одним або кількома загостреннями астми/тяжкими загостреннями астми протягом 52-х тижнів. • На Тижні 52 проводили аналіз залежності відповіді від дози та експозиції щодо зниження ЧЗА, змін у показниках ОФВ1 та в загальному балі оцінки симптомів з метою визначення оптимальної дози та схеми лікування тезепелумабом. • Зміна від вихідного рівня до 52-го тижня в показниках опитувальника для оцінки якості життя при астмі для пацієнтів віком від 12 років (AQLQ(S)+12) та опитувальника для оцінки якості життя EQ-5D-5L
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека та переносимість оцінювалися як вторинні кінцеві точки. Протягом дослідження (від Дня 1 до Тижня 64) оцінювалися побічні явища, що виникли протягом лікування (ПЯПЛ), серйозні побічні явища, що виникли протягом лікування (СПЯПЛ), лабораторні показники (загальний і біохімічний аналіз крові, аналіз сечі), електрокардіограми та основні фізіологічні показники.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинна кінцева точка:</p> <p>Первинною кінцевою точкою було зниження середньорічної ЧЗА, що визначалося на Тижні 52. Відповідно до рекомендацій у спільній клінічній настанові Американського торакального товариства (ATS) та Європейського респіраторного товариства (ERS), річна</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



ЧЗА була представлена як зважене середнє значення (загальна кількість загострень у групі лікування, поділена на загальну тривалість спостереження за пацієнтами).

Дослідження мало достатню статистичну потужність, щоб виявити зниження річної ЧЗА на 40 % у кожній із груп застосування тезепелумабу порівняно з плацебо, за припущення, що ЧЗА у групі плацебо становить 0,7, двосторонній рівень значущості — 0,1, статистична потужність — 80 %, параметр дисперсії — 0,7 (на основі негативного біноміального розподілу).

Аналіз первинної кінцевої точки проводили за допомогою негативної біноміальної регресійної моделі, де коваріатами були група лікування, кількість еозинофілів у крові на вихідному рівні (\geq або <250 клітин/мкл) і доза ІКС (середня або висока) на вихідному рівні. Первинну кінцеву точку оцінювали методом поетапної перевірки 3 гіпотез (від високої дози [280 мг к2т] до середньої дози [210 мг к4т] та до низької дози [70 мг к4т] у порівнянні з плацебо) з метою підтримки загального контролю помилки 1 типу на рівні 0,1 (двосторонній критерій).

Первинний аналіз проводили в популяції всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням (ІТТ). До популяції ІТТ включалися пацієнти, які були рандомізовані та отримували будь-який із досліджуваних препаратів. Аналіз пацієнтів проводили згідно з групою лікування, до якої вони були рандомізовані. Первинний аналіз ефективності проводили в таких попередньо визначених підгрупах пацієнтів з астмою: 1) підвищений/не підвищений рівень еозинофілів; 2) високий/низький рівень Th2; 3) високий/низький показник FeNO; 4) високий/низький рівень періостину; 5) поточна оборотність ОФВ1 після застосування БД (так/ні) та 6) алергічний/не алергічний статус.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

Вторинні кінцеві точки:

Зміни від вихідного рівня до Тижня 52 в показниках ОФВ1 і ФЖЄЛ до застосування БД аналізували за допомогою узагальненої лінійної моделі зі змішаними ефектами, до якої включалися група лікування, кількість еозинофілів у крові на вихідному рівні (\geq або <250 клітин/мкл), доза інгаляційного кортикостероїду (середня або висока) на вихідному рівні, вік, стать, раса, візит, взаємодія з ефектом лікування залежно від візиту та відповідне вихідне значення.

Зміни від вихідного рівня до Тижня 52 в показниках опитувальників ACQ-6, AQLQ(S)+12 і щоденника астми аналізували за допомогою узагальненої лінійної моделі зі змішаними ефектами, до якої включалися група лікування, кількість еозинофілів у крові на вихідному рівні (\geq або <250 клітин/мкл), доза інгаляційного кортикостероїду (середня або висока) на вихідному рівні, візит, взаємодія з ефектом лікування залежно від візиту та відповідне вихідне значення.

Річну частоту тяжких загострень астми на Тижні 52 аналізували за допомогою негативної біноміальної моделі, до якої включалися група лікування, рівень еозинофілів у крові на вихідному рівні та доза інгаляційного глюкокортикоїду на вихідному рівні.

Час до першого загострення астми та до тяжкого загострення астми аналізували за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, до якої включалися група лікування, кількість еозинофілів у крові на вихідному рівні та доза інгаляційного глюкокортикоїду на вихідному рівні.

Частку пацієнтів, у яких протягом 52-х тижнів відбулося одне або більше загострень астми й тяжких загострень астми в кожній із груп лікування тезепелумабом відповідно, порівнювали з такою в групі плацебо за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

	<p>Поправку на множинність для вторинних кінцевих точок не застосовували. Було наведено номінальні P-значення.</p> <p>Безпека:</p> <p>Безпеку тезепелумабу визначали шляхом оцінювання ПЯПЛ та СПЯПЛ, а також інших показників безпеки, зокрема результатів клініко-лабораторних досліджень, ЕКГ та основних фізіологічних показників у популяції всіх рандомізованих пацієнтів. ПЯ, що виникли протягом лікування ПЯ та СПЯ характеризували за категоріями системно-органичних класів (СОК), термінами переважного використання згідно з Медичним словником для регуляторної діяльності, ступенем тяжкості та зв'язком із досліджуваним препаратом від початку його застосування до Тижня 64. Інші показники безпеки, а також їхні зміни від вихідного рівня оцінювали в кожній часовій точці збору даних.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Середній вік пацієнтів ІТТ-популяції становив 51,55 року (діапазон від 20,0 до 75,0 років). Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси, жіночої статі, не іспанського чи латиноамериканського походження. Індекс маси тіла становив від 18 до 44,4 кг/м²</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка була досягнута. В ІТТ-популяції спостерігалось значне зниження первинної кінцевої точки (річної ЧЗА на Тижні 52) в усіх 3 дозових групах тезепелумабу порівняно з плацебо (зниження ЧЗА на 62 %, 71 % та 66 % в групах застосування тезепелумабу в дозі 70 мг к4т, 210 мг к4т та 280 мг к2т відповідно; p < 0,001). Крім того, номінально більші зниження ЧЗА спостерігалися при 2 більш високих дозах тезепелумабу, ніж при дозі 70 мг к4т. Коли пацієнтів розподіляли за різними підгрупами, що становлять особливий інтерес, як-от кількість еозинофілів у крові (\geq/$<$300 клітин/мкл), високий/низький рівень Th2, показник FeNO (\geq/$<$24 ppb) та алергічний/не алергічний статус, результати узгоджувалися з даними в</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНО

АСТРАЗЕНКА ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37037434

ew

популяції ІТТ: при 3 дозуваннях тезепелумабу спостерігалось приблизно однакове зниження ЧЗА порівняно з плацебо.

Результатом лікування тезепелумабом стало зменшення кількості загострень астми протягом 52-х тижнів, при цьому в жодного пацієнта в кожній із 3 дозових груп тезепелумабу не виникло >3 загострень. Результатом лікування тезепелумабом протягом 52-х тижнів було зниження річної частоти випадків госпіталізації з приводу астми (тобто, тяжких загострень астми) на 74 %, 86 % та 74 % в групах тезепелумабу 70 мг к4т, 210 мг к4т та 280 мг к2т відповідно порівняно з плацебо, причому найбільше зниження на Тижні 52 спостерігалось в дозовій групі 210 мг к4т. Крім того, після лікування тезепелумабом зменшилася кількість тяжких загострень астми, причому в жодного пацієнта в кожній із дозових груп тезепелумабу не виникло ≥ 2 тяжких загострень. Що стосується вторинних кінцевих точок функції легень, зокрема ОФВ1 і ФЖЄЛ до застосування БД, на Тижні 52 спостерігалось поліпшення від вихідного рівня в усіх 3 дозових групах тезепелумабу порівняно з плацебо.

Підвищення від вихідного рівня в показниках ОФВ1 і ФЖЄЛ до застосування БД спостерігалось вже на Тижні 4 (перша часова точка оцінки) в усіх 3 групах тезепелумабу порівняно з плацебо, і ці підвищення в цілому зберігалися протягом усього дослідження.

Що стосується результатів, повідомлених пацієнтами (PRO), показників ACQ-6, AQLQ[S]+12 та щоденника для оцінки симптомів астми, на Тижні 52 спостерігалось поліпшення від вихідного рівня в усіх 3 дозових групах тезепелумабу порівняно з плацебо. На Тижні 52 у групах тезепелумабу сумарно більша частка пацієнтів загалом досягла клінічно значущого покращення симптомів астми на $\geq 0,5$ балів від вихідного рівня

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



порівняно з плацебо за шкалою ACQ-6 (76,9 % сумарно в групах тезепелумабу та 63,4 % в групі плацебо; $p = 0,002$) та за шкалою AQLQ (S)+12 (74,7 % сумарно в групах тезепелумабу та 61,7 % в групі плацебо; $p = 0,007$) (перенесення вперед останнього задокументованого значення [LOCF]). Поліпшення середніх показників ACQ-6 та AQLQ(S)+12 від вихідного рівня в часовій динаміці спостерігалось в усіх 3 групах тезепелумабу порівняно з плацебо, і ці поліпшення зберігалися до Тижня 64 включно. На Тижні 52 номінально більша частка пацієнтів у всіх 3 дозових групах тезепелумабу досягла повного контролю симптомів астми (середній бал ACQ-6 $\leq 0,75$; 28,3 % сумарно в групах тезепелумабу та 16,0 % у групі плацебо) або часткового контролю симптомів астми (середній бал ACQ-6 $> 0,75$ і $< 1,5$; 21,8 % сумарно в групах тезепелумабу та 19,1 % у групі плацебо) ($p < 0,05$; LOCF). На Тижні 52 результатом лікування тезепелумабом у всіх 3 дозах стало також значне поліпшення від вихідного рівня на $\geq 1,5$ бали в показнику AQLQ(S)+12 порівняно з плацебо (36,3 % сумарно в групах тезепелумабу та 25,8 % у групі плацебо; $p = 0,041$) (LOCF). Відносно поліпшення середніх показників ACQ-6 та AQLQ(S)+12 від вихідного рівня в часовій динаміці спостерігалось в усіх 3 групах тезепелумабу порівняно з плацебо, і ці поліпшення зберігалися до Тижня 64 включно. Поліпшення показників AQLQ(S)+12 у часовій динаміці, очевидно, були дозозалежними. На Тижні 52 поліпшення симптомів астми, згідно з даними у щоденниках для оцінки симптомів, спостерігалось в усіх 3 дозових групах тезепелумабу порівняно з плацебо, причому номінально більші поліпшення відзначалися при дозах 210 мг к4т та 280 мг к2т.

Результати ретроспективного аналізу після виключення пацієнтів з аномальними профілями фармакокінетики (ФК) показали зниження ЧЗА на 60 % ($p < 0,001$), 70 % ($p < 0,001$) і 68 % ($p < 0,001$) при дозах 70 мг к4т, 210 мг к4т та 280 мг к2т.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

	<p>відповідно, порівняно з плацебо. Ці результати були подібні до тих, що спостерігалися в ІТТ-популяції. Аналогічно, поліпшення показників ОФВ1 та ФЖЄЛ до застосування БД спостерігалося в усіх групах лікування після виключення пацієнтів з аномаліями ФК ($p < 0,05$ для всіх 3 доз тезепелумабу порівняно з плацебо).</p> <p>Лікування тезепелумабом зумовило значне та стійке зниження рівня еозинофілів у периферичній крові та показників FeNO, починаючи з Тижня 4 (перша часова точка оцінки), і це зниження зберігалося протягом тривалого часу. Поступове зниження вмісту загального IgE в сироватці крові від вихідного рівня спостерігалося в усіх 3 групах тезепелумабу, і це зниження зберігалося протягом тривалого часу. Зміни в кількості еозинофілів у периферичній крові та в показниках FeNO відбувалися швидко та паралельно зі змінами у клінічних кінцевих точках.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загальна частота ПЯПЛ була подібною в групах плацебо (65,9 %) і тезепелумабу (66,0 %). Більшість пацієнтів мали ПЯПЛ 1-го (легкого) або 2-го (середнього) ступеня тяжкості, які не були пов'язані з досліджуваним препаратом. Частота ПЯПЛ, пов'язаних із досліджуваним препаратом, була низькою та в цілому подібною між групами тезепелумабу (70 мг к4т, 14 пацієнтів [10,1 %]; 210 мг к4т, 14 пацієнтів [10,2 %]; 280 мг к2т, 12 пацієнтів [8,8 %]) і плацебо (11 пацієнтів [8,0 %]).</p> <p>Частота СПЯПЛ загалом була низькою та приблизно однаковою в групах тезепелумабу (сумарно 48 пацієнтів [11,7 %]) і плацебо (18 пацієнтів [13,0 %]). В одного пацієнта в групі тезепелумабу 70 мг к4т було СПЯПЛ у вигляді пневмонії 4 ступеня (небезпечної для життя), яке визнали пов'язаним із досліджуваним препаратом. Цей пацієнт помер під час дослідження внаслідок порушення мозкового кровообігу, і дослідник оцінив це явище як таке, що пов'язане з</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



досліджуваним препаратом. В одного пацієнта в групі тезепелумабу 210 мг к4т (пацієнт 2000963004) виникло СПЯПЛ у вигляді синдрому Гієна-Барре, яке дослідник визнав пов'язаним із досліджуваним препаратом. ПЯПЛ, які призвели до остаточного припинення застосування досліджуваного препарату, виникли у небагатьох пацієнтів і з подібною частотою в групах тезепелумабу (сумарно 5 пацієнтів [1,2 %]) і плацебо (1 пацієнт [0,7 %]).

Частота ПЯПЛ у вигляді реакцій в місці ін'єкції була низькою та приблизно однаковою в групі плацебо (1 мл [3,6 %]; 1,5 мл [2,9 %]) і в групах тезепелумабу сумарно (1 мл [2,4 %]; 1,5 мл [2,9 %]); більшість явищ мали легкий або середній ступінь тяжкості, жодне з явищ не було серйозним. У дослідженні не було виявлено серйозних сигналів безпеки, пов'язаних із ПЯ, що становлять особливий інтерес, як-от гелмінтозні інфекції; серйозні інфекції, особливо респіраторні; реакції в місці ін'єкції; анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості або злоякісні пухлини.

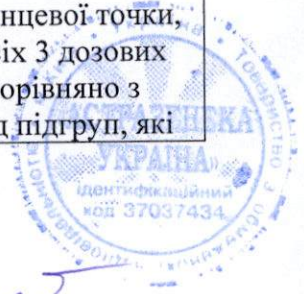
Загалом між групами плацебо та тезепелумабу не було клінічно значущих відмінностей у результатах загального та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, в основних фізіологічних показниках та ЕКГ.

Оцінка сукупних даних щодо безпеки, отриманих у дослідженні, не виявила сигналів безпеки, пов'язаних із застосуванням тезепелумабу в дозі 70 мг к4т, 210 мг к4т або 280 мг к2т. Отримані дані підтверджують доцільність подальших клінічних досліджень тезепелумабу.

22. Висновок (заключення)

- Первинна кінцева точка була досягнута. На Тижні 52 в ІТТ-популяції спостерігалось значне зниження первинної кінцевої точки, а саме річної ЧЗА, у всіх 3 дозових групах тезепелумабу порівняно з плацебо, незалежно від підгруп, які

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



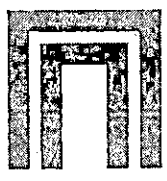
	<p>класифікувалися, зокрема, за кількістю еозинофілів у крові (\geq/$<$ 250 клітин/мкл або \geq/$<$ 300 клітин/мкл), рівнем Th2 (високий або низький), показником FeNO (\geq/$<$ 24 ppb) та алергічним/не алергічним статусом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Значні поліпшення від вихідного рівня до Тижня 52 включно спостерігалися щодо основних вторинних кінцевих точок, зокрема ОФВ1 до застосування БД, показників ACQ-6, AQLQ(S)+12 та щоденника оцінки симптомів астми, в усіх 3 дозових групах тезепелумабу порівняно з плацебо. • Лікування тезепелумабом знизило рівень біомаркерів, пов'язаних із Th2- та еозинофільним запаленням, як-от еозинофіли в периферичній крові, FeNO та загальний сироватковий IgE. • Тезепелумаб добре переносився в усіх дозах, а профіль безпеки був добре збалансованим між групами тезепелумабу та плацебо. Нових сигналів безпеки, пов'язаних із тезепелумабом, виявлено не було.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
 САНДХІЯ ПОННАРАМБІЛ
 (SANDHIA PONNARAMBIL)
 (П.І.Б.)

ПЕРЕКЛАД
 ВІРНО





Профпереклад

переклад і локалізація

Україна, м. Київ
вул. Ділова, 5Б,
оф. 605
+38 044 22 999 02
www.profpereklad.ua
info@profpereklad.ua

CERTIFICATE OF TRANSLATION

Translator's full name: Yuliia Kostiuchyk
Diploma M18 # 093341 dated 30 June 2018

Following documents were translated:

- From English into Ukrainian:
1. 20231003_Annex-29 en tsm signed_
 2. 20231005_Annex-30-Navigator- Ukraine MAA
 3. 20231005_Annex-30-pathway-Ukraine MAA

I confirm that these translations are accurate and consistent among each other.

Translator's Signature:



Date: 31.10.2023