

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):	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Гемофілія А і В — це зчеплені з Х-хромосоною генетичні захворювання, які виникають унаслідок функціональної недостатності плазмових білків внутрішнього шляху коагуляції — відповідно, фактора VIII або фактора IX. Клінічна тяжкість гемофілії залежить від залишкової активності факторів згортання: <1% — відповідає тяжкому фенотипу; 1–5% — помірна гемофілія; >5% до <40% — легка форма гемофілії ¹ . Стандартом лікування є внутрішньовенне введення відсутнього фактора згортання крові - або епізодично, для лікування кровотеч у разі їх виникнення, або профілактично, з метою запобігання кровотечам шляхом підтримання рівня фактора в захисному діапазоні ^{2,3} . Значна кількість пацієнтів із мутаціями в цих генах розвиває нейтралізуючі антитіла до введених факторів, які організм розпізнає як чужорідні білки ⁴ . Таким пацієнтам необхідне

¹ World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Srivastava A, Santagostino E, Dougall. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3.

² Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Eng J Med. 2007;357(6):535-44.

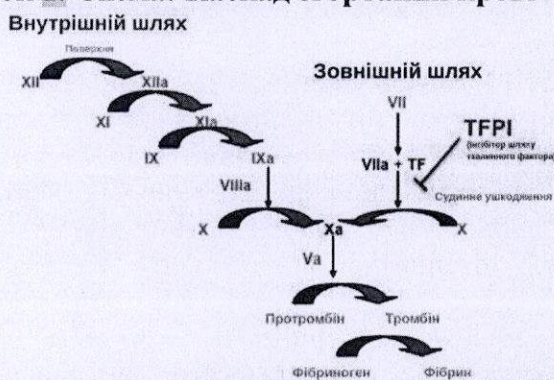
³ Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost. 2013;11(6):1119-27.

⁴ Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med. 2013;368(3):231-9.

альтернативне лікування, зокрема лікарськими засобами FVIIa⁵ (rFVIIa⁶, ептаког альфа, NovoSeven®) або антиінгібіторним коагулянтним комплексом плазмового походження (APCC⁷, FEIBA⁸ VH) або Vyclot (FVIIa /FX⁹), що дозволяє обійти потребу у введенні відсутнього фактора згортання шляхом посилення збереженого зовнішнього (екстринзичного) шляху коагуляції.

Гемостатичний ефект також може бути досягнутий шляхом посилення зовнішнього каскаду згортання крові через нейтралізацію інгібітора тканинного фактора (TFPI)¹⁰ — потужного інгібітора цього шляху, який відіграє важливу роль у каскаді коагуляції та є ключовою мішенню для інгібування за допомогою моноклональних антитіл (див. Рисунок 1) та шляхом розробки відповідного mAb (моноклонального антитіла). Марстацимаб — це інгібуєче моноклональне антитіло людини, спрямоване проти тканинного фактора-інгібітора коагуляції (TFPI), що розробляється для профілактичного лікування гемофілії А та гемофілії В. Хоча TFPI відіграє важливу роль у запобіганні надмірній коагуляції в осіб із нормальною системою згортання крові, у пацієнтів із гемофілією та дефіцитом внутрішнього шляху коагуляції він обмежує ефективність збереженого зовнішнього каскаду згортання.

Рисунок 1. Схема: Каскад згортання крові



Згортання крові ініціюється при вивільненні

⁵ Factor VII activated

⁶ Activated recombinant Factor VII

⁷ Activated prothrombin complex concentrate

⁸ FVIII inhibitor bypassing activity

⁹ Factor X

¹⁰ Tissue Factor Pathway Inhibitor

тканинного фактора (TF)¹¹ у місці ушкодження, який утворює комплекс із фактором VIIa (FVIIa) та каталізує перетворення FX на FXa¹². Початкове утворення FXa через шлях TF/FVIIa є недостатнім для підтримки продукції тромбіну, оскільки TFPI (інгібітор тканинного фактора) є потужним інгібітором цього шляху TF/FVIIa¹³. Після того як домен K2¹⁴ зв'язується з FXa, домен K1¹⁵ розташовується таким чином, щоб зв'язатися з TF/FVIIa і пригнічувати ферментативну активність FVIIa¹⁶. Таким чином, TFPI здатен інгібувати обидва ключові компоненти зовнішнього (екстринзичного) шляху коагуляції, який є єдиним функціональним шляхом згортання у пацієнтів із гемофілією А та В.

Марстацимаб — це інгібуюче моноклональне антитіло класу IgG1, спрямоване проти K2-домену TFPI. Для визначення спорідненості марстацимабу до TFPI та кінетики зв'язування з білком людини, макаки-крабоїда, кроля, миші та щура використовували метод поверхневого плазмонного резонансу (SPR)¹⁷. У всіх досліджуваних видів було виявлено високу спорідненість у низьконанолярному або субнанолярному діапазоні. Нейтралізацію TFPI за допомогою марстацимабу оцінювали в низці функціональних *in vitro* тестів. Аналіз включав хромогенні тести активності FXa, які вимірювали здатність марстацимабу зворотно пригнічувати TFPI-опосередковане інгібування FXa або комплексу FXa/TF/FVIIa у очищених системах. Були проведені тести, зокрема TGA¹⁸, aPTT¹⁹ та dPT²⁰, для оцінки здатності марстацимабу сприяти гемостазу в плазмі хворих на гемофілію. Дослідження проводились із плазмою пацієнтів із гемофілією А, В, з інгібіторами до факторів згортання, а також із нормальною

¹¹ Tissue factor

¹² Factor X activated

¹³ Broze GJ, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:262-80.

¹⁴ Kunitz domain 2

¹⁵ Kunitz domain 1

¹⁶ Baugh RJ, Broze GJ, Krishnaswamy S. Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem*. 1998;273(8):4378-86.

¹⁷ Surface Plasmon Resonance

¹⁸ Thrombin Generation Assay

¹⁹ Activated partial thrombin time

²⁰ Dilute Prothrombin Time

	<p>(негемофілічною) плазмою. Крім того, TEG²¹ проводили на цільній крові здорових донорів. Ефективність марстацимабу була продемонстрована в моделях гемостазу з індукованим ушкодженням у мишей з дефіцитом фактора VIII (гемофілія А) та мишей з дефіцитом фактора FIX²² (гемофілія В). Фармакодинамічний профіль марстацимабу відповідає його інгібуючій активності щодо TFPI.</p> <p>Комбіноване багаторазове введення марстацимабу разом із наявними лікарськими засобами для обходу інгібіторів (зокрема NovoSeven[®]RT [рекомбінантний FVIIa], FEIBA або Vyclot[®]) самцям щурів призвело до підвищеної частоти та/або вираженості гострих тромбозів/емболій у легенях і в місці ін'єкції при сумісному застосуванні з NovoSeven[®]RT, а також до підвищення середнього рівня комплексів тромбін-анти-тромбін і середнього об'єму тромбоцитів при сумісному введенні з FEIBA порівняно з контрольною групою. Ефекти сумісного застосування марстацимабу та Vyclot[®] були подібними до ефектів, що спостерігалися при введенні Vyclot[®] окремо, і обмежувалися змінами параметрів коагуляції. Рівні експозиції марстацимабу не змінювались при сумісному застосуванні з NovoSeven[®]RT (rFVIIa), FEIBA або Vyclot[®].</p> <p>У дослідженні токсичності при багаторазовому введенні марстацимабу протягом 3 місяців у мавп оцінювали показники фармакологічної безпеки. Не було виявлено впливу марстацимабу на серцево-судинні параметри, центральну нервову систему або дихальну систему.</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p>У первинних фармакологічних дослідженнях спорідненість зв'язування (KD) марстацимабу з TFPI людини та TFPI кількох видів тварин була визначена методом поверхневого плазмонного резонансу (SPR) і виявилася в межах від низьконанолярного до субнанолярного діапазону у всіх протестованих видів: людина (3,7 нМ), миша (0,575 нМ), щур (1,57 нМ), кролик (4,25 нМ) і макака-крабоїд (1,22 нМ). Значення KD марстацимабу для TFPI людини з доменами K2 та K1K2 були дуже схожими. Зв'язування марстацимабу з доменом K1 TFPI людини не</p>

²¹ Thromboelastography

²² Factor IX

спостерігалось.

Для демонстрації про-гемостатичної дії марстацимабу було використано низку методів, як у біохімічних тест-системах з очищеними компонентами, так і в плазмі крові донорів з гемофілією та без неї. Гемостатичний ефект марстацимабу був підтверджений у різних зразках плазми хворих на гемофілію за допомогою тестів TGA (тест генерації тромбіну) та dPT (динамічний протромбіновий тест). Марстацимаб зумовлював дозозалежне збільшення генерації тромбіну в різних типах плазми при гемофілії, включаючи плазму при гемофілії А, гемофілії А з інгібітором, гемофілії В та гемофілії В з інгібітором.

Мінімальний адитивний ефект щодо пікової генерації тромбіну спостерігався при комбінації марстацимабу та рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa, NovoSeven RT) у плазмі при тяжкій гемофілії А та В, однак рівень генерації тромбіну не перевищував той, що спостерігався в плазмі без гемофілії при введенні лише марстацимабу. У плазмі при гемофілії А та В з інгібіторами поєднання марстацимабу та активованого протромбінового комплексу (aPCC, FEIBA) призводило до вищої пікової концентрації тромбіну порівняно з додаванням будь-якого з цих засобів окремо, але цей рівень залишався в межах, що були зафіксовані у дослідженнях на нормальній плазмі осіб без гемофілії. Про-гемостатичний ефект марстацимабу також спостерігався у різних зразках плазми при гемофілії, проаналізованих за допомогою тесту dPT, який оцінює зовнішній шлях коагуляції. У тесті aPTT вплив марстацимабу був мінімальним, що відповідає його механізму дії - нейтралізації активності TFPI у зовнішньому шляху коагуляції. TEG (тромбоеластографія) проводилась на цільній крові без гемофілії. Додавання марстацимабу в комбінації з Vuclo[®] до плазми при гемофілії з інгібіторами, у порівнянні з кожним лікарським засобом окремо, спричиняло збільшення генерації тромбіну, включаючи вищу пікову концентрацію тромбіну, однак ці значення залишалися в межах, зафіксованих у дослідженнях на нормальній плазмі без гемофілії.

Ефективність марстацимабу була продемонстрована в моделях ушкодження для оцінки гемостазу за участю

	<p>мишей з дефіцитом фактора VIII (гемофілія А) та фактора IX (гемофілія В). Марстацимаб відновлював гемостаз у моделях гемофілії А, коли вводився як до, так і після виникнення кровотечі. У моделях кровотечі з хвоста введення марстацимабу у дозах від 1 мг/кг і вище призводило до зниження крововтрати порівняно з контрольною групою, що отримувала лише носій. Ефект зменшення крововтрати зберігався до 189 годин у мишей з гемофілією А після введення марстацимабу в дозі 6 мг/кг і щонайменше до 72 годин — у мишей з гемофілією В (6 мг/кг). При введенні після індукції кровотечі або судинного ушкодження у мишей з гемофілією марстацимаб зменшував крововтрату та сприяв утворенню згустку.</p> <p>У фармакологічних дослідженнях на щурах, що проводилися для вивчення ефектів комбінованого введення марстацимабу з наявними засобами обходу коагуляційного каскаду, було виявлено підвищену частоту та/або тяжкість утворення гострих тромбів/емболів у легенях та у місці ін'єкції при сумісному введенні марстацимабу (50 мг/кг внутрішньовенно) та NovoSeven®RT (3 мг/кг внутрішньовенно). Крім того, при одночасному застосуванні марстацимабу (30 мг/кг/добу підшкірно) та FEIBA (≥10 [5 двічі на добу] ОД/кг/добу внутрішньовенно) спостерігалось підвищення середніх значень комплексів тромбін-анти-тромбін (ТАТ) і середнього об'єму тромбоцитів. Однак вплив одночасного застосування марстацимабу (30 мг/кг/добу, підшкірно) та Vyclot® (до 180 мкг/кг/добу, внутрішньовенно) був подібним до ефектів, що спостерігалися при застосуванні лише Vyclot®, і обмежувався змінами показників системи коагуляції. Експозиція марстацимабу не змінювалася при сумісному введенні з NovoSeven®RT (рекомбінантний активований фактор VII, rFVIIa), FEIBA або Vyclot®.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Вторинні фармакодинамічні дослідження для марстацимабу не проводилися. Марстацимаб є моноклональним антитілом із високою спорідненістю зв'язування з цільовою молекулою — інгібітором тканинного фактора (TFPI), що знаходиться в наномолярному або субнаномолярному діапазоні, яка зберігається серед різних видів, включаючи мишу, щура, кроля, макаку-крабоїда та людину. На підставі результатів досліджень перехресної реактивності з</p>

	тканинами, позацільовий ефект для марстацимабу не очікується.
3) фармакологія безпеки	<p>Окремі дослідження з безпеки фармакології для марстацимабу не проводилися. Відповідно до настанови ICH S6 (ICH S6(R1), 2011 р.), показники безпеки фармакології були включені до дослідження токсичності при багаторазовому введенні, проведеного згідно з принципами GLP, на макаках-крабоїдах (дослідження № 20062114).</p> <p>Марстацимаб вводили самцям і самкам макак-крабоїдів у дозах 0, 30, 90 або 500 мг/кг/тиждень внутрішньовенно або 0 чи 90 мг/кг/тиждень підшкірно один раз на тиждень протягом 13 тижнів, після чого тривала 6-тижнева фаза відновлення. Не було виявлено змін, пов'язаних із досліджуваною речовиною, з боку неврологічних показників (загальний стан, поведінка, моторика, функція черепно-спинномозкових нервів, пропріоцепція та постуральні реакції), частоти дихання (визначеної шляхом візуального підрахунку біля клітки), параметрів ЕКГ або гемодинамічних показників (систоличний, діастолічний і середній артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та амплітуда пульсу).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Результати <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> фармакодинамічних досліджень лікарських взаємодій марстацимабу з наявними лікарськими засобами обхідної дії (наприклад, NovoSeven[®]RT, FEIBA або Byclot[®]) підтверджують можливість їх одночасного застосування. Неклінічні фармакологічні дослідження на щурах з нормальним рівнем факторів VIII та IX підтримують обґрунтованість одночасного застосування марстацимабу та клінічних доз rFVIIa (90 мкг/кг) або FEIBA (100 ОД/кг) для лікування проривних кровотеч у пацієнтів з гемофілією А або В з інгібіторами.</p>
3. Фармакокінетика:	<p>Неклінічні фармакокінетичні (РК) та токсикокінетичні (ТК) характеристики марстацимабу (також відомого як PF-06741086) були досліджені на щурах лінії Вістар Хан (Wistar Han) та макаках-крабоїдах. У неклінічних видів середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) після однократного внутрішньовенного введення становив приблизно від 12 до 118 годин. У макак-крабоїдів фармакокінетичний профіль був дозозалежним і характеризувався більш швидкою елімінацією при низьких дозах, що свідчить про потенційне насичення</p>

	<p>зв'язування з мішенню (TMDD)²³.</p> <p>У дослідженнях токсичності при багаторазовому введенні, виконаних за стандартами GLP, системна експозиція марстацимабу зростала зі збільшенням дози та була вищою після повторного внутрішньовенного введення у макак-крабоїдів; при цьому істотного накопичення лікарського засобу у щурів не спостерігалось. Крім того, не виявлено чітко виражених відмінностей у системній експозиції між самцями і самками. У щурів після багаторазового введення марстацимабу спостерігалось утворення антитіл до лікарського засобу (ADA)²⁴, проте рівень експозиції був загалом подібним у тварин з ADA-позитивною та ADA-негативною відповіддю.</p> <p>У дослідницьких фармакодинамічних дослідженнях на щурах середня системна експозиція (AUC) після багаторазового введення була подібною в усіх групах дозування як при монотерапії марстацимабом, так і при його комбінованому застосуванні з NovoSeven®RT, FEIBA або Vyclot®. Отримані дані свідчать про відсутність впливу лікарської взаємодії (DDI) на фармакокінетику марстацимабу в умовах неклінічних досліджень.</p> <p>Неклінічні дослідження метаболізму, взаємодії з ізоферментами CYP або виведення не проводилися, оскільки такі дослідження не вважаються необхідними або релевантними для біологічних лікарських засобів, таких як марстацимаб.</p>
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>У дослідженнях токсичності, проведених відповідно до принципів GLP, для кількісного визначення марстацимабу та виявлення антитіл до лікарського засобу (ADA) у щурів і макак-крабоїдів застосовували валідовані методики на основі зв'язування ліганду.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Фармакокінетика після одноразового введення</p> <p>Фармакокінетика марстацимабу була охарактеризована після одноразового внутрішньовенного введення у дослідницьких дослідженнях токсичності на щурах (3, 30, 90 мг/кг, дослідження 13MA067) і макаках-</p>

²³ Target mediated drug disposition

²⁴ Anti-drug antibody

крабоїдах (3, 30, 90 мг/кг, дослідження 13MA070), а також у дослідженні фармакокінетики/фармакодинаміки (8299672) на макаках-крабоїдах (1 та 10 мг/кг). Середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) залежно від дози становив приблизно від 12 до 118 годин.

У макак-крабоїдів фармакокінетика (ФК) марстацимабу була дозозалежною і характеризувалася швидшою елімінацією, що свідчить про потенційну елімінацію TMDD. Після внутрішньовенного введення марстацимабу в дозах 3, 30 та 90 мг/кг у дослідженні експлораторної токсичності, середні значення кліренсу (CL) коливалися від 0,25 до 0,61 мл/год/кг у різних дозових групах.

При нижчих дозах марстацимабу в дослідженні ФК/ФД середні значення кліренсу становили приблизно 0,51 і 2,6 мл/год/кг при дозах 10 і 1 мг/кг відповідно. У дослідженні ФК/ФД на рівень загального TFPI (інгібітора шляху тканинного фактора) впливав рівень марстацимабу, оскільки в присутності марстацимабу спостерігалось збільшення рівня загального TFPI та повільніший обіг TFPI. Ці дані підтвердили вплив TMDD (таргет-медіатор-залежної елімінації) на розподіл марстацимабу та його цільовий об'єкт зв'язування.

Фармакокінетика при багаторазовому застосуванні

Фармакокінетика при багаторазовому застосуванні була оцінена в межах досліджень фармакодинамічної дії у щурів після одночасного введення марстацимабу з лікарськими засобами NovoSeven RT (дослідження 16MA086), FEIBA (дослідження 19GR258) або Vyclot (дослідження 22GR075). У цих дослідженнях середнє системне впливання (визначене за AUC) на 8-й день було подібним в усіх групах дозування як при застосуванні марстацимабу окремо, так і в комбінації з лікарськими засобами NovoSeven RT, FEIBA або Vyclot.

Токсикокінетика при багаторазовому застосуванні

Токсикокінетика (ТК) та утворення антитіл до лікарського засобу (ADA) оцінювались після

	<p>щотижневого підшкірного (SC) та внутрішньовенного (IV) введення щурам і макакам-крабоїдам у межах 3-місячних та/або 6-місячних досліджень токсичності й токсикокінетики з 6-тижневими періодами відновлення.</p> <p>Після повторного внутрішньовенного введення системна експозиція зростала зі збільшенням дози. У щурів спостерігалось невелике або відсутнє накопичення, проте у макак-крабоїдів експозиція була вищою після повторних доз. Індукція ADA (антитіл до лікарського засобу) до марстацимабу спостерігалася лише в 3-місячному дослідженні токсичності на щурах. Частота індукції ADA становила 75% (6/8), 37,5% (3/8), 0% (0/8), 0% (0/0) у групах доз 180 (підшкірно), 60 (внутрішньовенно), 180 (внутрішньовенно) та 1000 (внутрішньовенно) мг/кг/дозу відповідно. У цьому дослідженні системна експозиція (оцінена за C_{max} та AUC_{168}) була загалом схожою у тварин з позитивним результатом на ADA порівняно з тваринами з негативним результатом. Циркулюючі рівні марстацимабу могли перешкоджати виявленню ADA. Не було індукції ADA до марстацимабу після повторного внутрішньовенного введення в 6-місячному дослідженні на щурах або в 3-місячному дослідженні на макаках-крабоїдах.</p>
3) розподіл	<p>Дослідження зв'язування з білками та доклінічні дослідження розподілу в тканинах для марстацимабу не проводилися. Не очікується, що моноклональне антитіло (якщо воно не націлене на альбумін або альфа-1-кислий глікопротеїн) зв'язуватиметься з альбуміном або альфа-1-кислим глікопротеїном так, як це роблять малі молекули. Доклінічний V_{ss}, (об'єм розподілу в рівноважному стані) марстацимабу, що спостерігався у макак-крабоїдів, відповідав обмеженому розподілу, очікуваному для IgG^{25,26}.</p>
4) метаболізм	<p>Дослідження метаболізму не проводилися, оскільки вони не вважаються необхідними або релевантними для біологічних лікарських засобів, таких як марстацимаб²⁷. На основі виявленої елімінації TMDD</p>

²⁵ Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, et al. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(1):371-8.

²⁶ Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(5):553-65.

²⁷ Guidance for Industry: ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology Derived Pharmaceuticals.

	у макак-крабоїдів (13MA070 та 8299672), очікується, що марстацимаб буде виводитися шляхом таргет-медіаторного кліренсу після утворення комплексу марстацимаб/TFPI та/або за допомогою інших процесів клітинного поглинання. Крім того, повідомляється, що плазмовий TFPI виводиться шляхом протеолізу та рецептор-опосередкованого кліренсу через білок, пов'язаний з рецептором ліпопротеїнів низької щільності, та гепарансульфатні протеоглікани ²⁸ . Після поглинання, подібного до інших терапевтичних білків, очікується, що марстацимаб буде метаболізуватися переважно шляхом протеолітичного катаболізму ^{29,30,31} .
5) виведення	Стандартні дослідження елімінації, які зазвичай проводяться для низькомолекулярних лікарських засобів, не вважаються необхідними або релевантними для біотехнологічних лікарських засобів, таких як марстацимаб ³² . Відповідно, дослідження виведення (екскреції) для марстацимабу на доклінічних видах тварин не проводилося.
б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження лікарських взаємодій <i>in vitro</i> за участю СYP (цитохрому P450) не проводилися, оскільки трансляція даних <i>in vitro</i> на людину є обмеженою (Керівництво FDA щодо лікарських взаємодій, 2023). Біологічні лікарські засоби, які є цитокінами або модуляторами цитокінів, як відомо, можуть бути залучені у взаємодії між лікарськими засобами, що стосуються СYP-ферментів та, можливо, транспортерів ³³ . Марстацимаб не спричиняв вивільнення цитокінів, пов'язаних з досліджуваною речовиною, (3 людських прозапальних цитокінів: TNF- α , IL-6 або IFN- γ) у фазі розчину в аналізі цільної

In: U.S Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research. June 2011.

²⁸ Crawley JT, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(2):233-42.

²⁹ Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93(11):2645-68.

³⁰ Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(5):553-65.

³¹ Vugmeyster Y, Xu X, Theil, FP, et al. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. *World J Biol Chem* 2012; 3(4): 73-92.

³² Guidance for Industry: ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology Derived Pharmaceuticals. In: U.S Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research. June 2011.

³³ Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93(11):2645-68.

	<p>людської крові <i>in vitro</i>. Тому взаємодії між лікарськими засобами (DDI), що виникають внаслідок опосередкованого цитокінами впливу на СYP-ферменти або транспортери, не очікуються. Крім того, не передбачається, що СYP-ферменти впливатимуть на кліренс марстацимабу, оскільки основними механізмами кліренсу марстацимабу є рецептор-опосередкований ендцитоз після зв'язування з його мішенню (TFPI), а також звичайні шляхи катаболізму IgG. Таким чином, ризик DDI для марстацимабу не очікується.</p> <p>Крім того, в дослідницьких фармакодинамічних дослідженнях на щурах середня системна експозиція (AUC) після повторного дозування була схожою у всіх дозових групах, коли марстацимаб вводився окремо або в комбінації з NovoSeven RT, FEIBA або ByClot. Ці дані свідчать про відсутність ефекту лікарської взаємодії (DDI) на доклінічну фармакокінетику після сумісного введення.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	<p>Марстацимаб був оцінений у серії доклінічних досліджень, описаних у табличному підсумку 2.6.7.1. Дизайн досліджень та параметри, що оцінювалися в доклінічних дослідженнях, відповідали прийнятим принципам і практикам, викладеним у рекомендаціях ICH, OECD та національних нормативних актах. Усі остаточні дослідження проводилися відповідно до правил належної лабораторної практики (GLP) US FDA в державі-члені OECD MAD (взаємне прийняття даних).</p> <p>Марстацимаб вводили внутрішньовенно (в/в) або підшкірно (п/ш) щурам лінії Wistar Han та макакам-крабоїдам у межах досліджень токсичності тривалістю до 6 місяців (у щурів) або 3 місяців (у мавп). Відповідно до настанови ICH S6(R1)³⁴, та за погодженням з FDA, 6-місячне хронічне дослідження токсичності у макак не проводилося.</p>

³⁴ Guidance for Industry: ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology Derived Pharmaceuticals. In: U.S Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research. June 2011

	Оцінка репродуктивної та ембріо-фетальної токсичності марстацимабу була обмежена дослідженням чоловічої фертильності та раннього ембріонального розвитку на щурах, що було узгоджено FDA та CHMP.
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження токсичності марстацимабу при одноразовому введенні не проводилися. Профіль токсичності марстацимабу був охарактеризований у дослідженнях токсичності при повторному дозуванні на щурах та маках-крабоїдах, описаних нижче.
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Марстацимаб вводили внутрішньовенно або підшкірно щурам та макам-крабоїдам у дослідженнях токсичності при повторному введенні тривалістю до 6 та 3 місяців відповідно. Основні висновки, виявлені в цих дослідженнях, включали вплив на каскад коагуляції (зміни D-димеру, протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, фібриногену та, тільки у щурів, мікроскопічні тромби/емболи) та мікроскопічні знахідки в місцях підшкірних ін'єкцій у щурів. Вплив на каскад коагуляції був від мінімального до легкого ступеня тяжкості та був пов'язаний з фармакологією марстацимабу. Зміни в параметрах коагуляції були оборотними у щурів, але не у мавп, де експозиція все ще спостерігалася в кінці періоду відновлення.</p> <p>На основі цих результатів, NOAEL (найбільша доза, що не спричиняє видимого шкідливого впливу) у щурів у 6-місячному дослідженні токсичності становила 1000 мг/кг/тиждень внутрішньовенно, що є найвищою дослідженою дозою, з коефіцієнтами запасу експозиції 466x (C_{max}) та 201x (AUC_{168}) при клінічній дозі 300 мг підшкірно раз на тиждень. NOAEL у мавп у 3-місячному дослідженні токсичності при повторному дозуванні становила 500 мг/кг/тиждень внутрішньовенно, що є найвищою дослідженою дозою, з коефіцієнтами запасу експозиції 288x (C_{max}) та 219x (AUC_{168}) при клінічній дозі 300 мг підшкірно раз на тиждень.</p>
3) генотоксичність: in vitro	Дослідження генотоксичності для марстацимабу не проводилися. Відповідно до рекомендацій ICH S6, дослідження генотоксичності, як правило, не застосовуються для молекул, отриманих за допомогою біотехнологій, оскільки вони не взаємодіють безпосередньо з ДНК або іншим хромосомним матеріалом.

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Як зазначено вище
4) канцерогенність:	<p>Відповідно до настанови ICH S6(R1) було завершено оцінку канцерогенного потенціалу марстацимабу для конкретного продукту. Зваживши всі наявні докази, можна стверджувати, що ризик канцерогенності марстацимабу є низьким і проведення додаткових досліджень не вимагається. Оцінка для конкретного продукту була розглянута Управлінням з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA), і профільний відділ FDA погодився, що додаткові доклінічні дослідження не потрібні. Комітет з лікарських засобів для людини (CHMP) також погодився, що 2-річне дослідження канцерогенності на гризунах з марстацимабом не слід проводити.</p> <p>Зважаючи на відсутність переконливих доказів канцерогенного ризику, пов'язаного з мішенню, як у тварин, так і у людей, відсутність свідчень гормональної модуляції або імуносупресії, а також відсутність проліферативних уражень у дослідженнях токсичності, включно з 6-місячним дослідженням токсичності на щурах, сукупність даних вказує на низький канцерогенний ризик марстацимабу</p>
довгострокові дослідження	Див. вище
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Див. вище
додаткові дослідження	Див. вище
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Оцінка репродуктивної та ембріо-фетальної токсичності марстацимабу була обмежена дослідженням чоловічої фертильності та раннього ембріонального розвитку.</p> <p>Враховуючи низьку поширеність захворювання у жінок та те, що дослідження фертильності у самців щурів оцінювало б потенційне порушення фертильності у чоловічої частини популяції при X-зчепленому захворюванні на гемофілію, FDA та CHMP погодилися, що дослідження жіночої фертильності та ембріо-фетальної токсичності для марстацимабу не є виправданими. Крім того, FDA та CHMP погодилися, що доклінічний пакет (який не включає дослідження жіночої фертильності, ембріо-фетального розвитку або пре- та постнатального розвитку) підтримує</p>

	<p>реєстрацію марстацимабу.</p> <p>FDA та CHMP погодилися з тим, що проведення ювенільних токсикологічних досліджень для марстацимабу не є доцільним. У 3-місячному дослідженні токсичності при багаторазовому введенні у макак-крабоїдів вік тварин становив від 3,7 до 7,2 років, що загалом відповідає віку підлітків та молодих дорослих у людини. Виявлені у неклінічних дослідженнях токсичності ефекти марстацимабу були пов'язані з модуляцією каскаду згортання крові. Оскільки система коагуляції повністю функціонує з моменту народження і досягає повної зрілості у віці приблизно 6 місяців^{35,36,37}, проведення ювенільних токсикологічних досліджень із марстацимабом не надало б додаткової інформації щодо ризику токсичності для пацієнтів дитячого віку.</p>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Марстацимаб вводили самцям щурів лінії Wistar Han у дозах 0, 60, 180 або 1000 мг/кг/тиждень внутрішньовенно один раз на тиждень протягом щонайменше 4 тижнів до спарювання, у період спарювання і до моменту евтаназії (загалом 11 введень) (дослідження 00655204). Враховуючи відсутність клінічно значущих змін, пов'язаних із тестовою речовиною, а також відсутність впливу на масу тіла, приріст маси тіла, споживання корму, репродуктивну функцію самців, параметри сперматогенезу, виживаність ембріонів, масу органів чи макроскопічні зміни, рівень дії, що не спричиняє побічного ефекту (NOAEL), для системної і репродуктивної токсичності у самців, а також ранньої ембріотоксичності становив 1000 мг/кг/тиждень.</p>
ембріотоксичність	<p>Дослідження ембріо-фетальної токсичності не проводились.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Дослідження пренатального та постнатального розвитку не проводились.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Дослідження на молодих тваринах не проводились. Комітет з лікарських засобів для людини (CHMP) та Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) погодилися, що</p>

³⁵ Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70(1):165-72.

³⁶ Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the Hemostatic System During Childhood. Blood 1992;80(8):1998-2005.

³⁷ Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ, et al. Functional maturity of the coagulation system in children: An evaluation using thrombelastography. Anesth Analg. 1997;84:745-8.

	<p>дослідження токсичності марстацимабу на молодих особинах не потрібні.</p>
б) місцева переносимість	<p>Місцева переносимість оцінювалася в дослідженні одноразової підшкірної (SC) ін'єкції у щурів Wistar Han (Дослідження 16GR324). Щурам вводили марстацимаб у дозі 300 мг/кг, і гострі та відстрочені ефекти оцінювали через 1 день та 1 тиждень відповідно. Дозу 300 мг/кг було обрано для відповідності клінічній концентрації 150 мг/мл. Це найвища підшкірна доза, що застосовувалася в усіх доклінічних дослідженнях. Рівень дози, що не викликає видимих побічних ефектів (NOAEL), становив 300 мг/кг через відсутність побічних ефектів, пов'язаних із досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Вища частота та/або тяжкість непатологічних явищ, пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом, у вигляді мінімальної або помірної інфільтрації змішаних клітин, асоційованої з мінімальним набряком та/або крововиливом у місці ін'єкції, спостерігалися на 2-й день, але не через 1 тиждень, що свідчить про повне відновлення. Крім того, протягом 1-тижневого періоду спостереження було відзначено непатологічне, пов'язане з досліджуваним лікарським засобом, незначне зниження середнього споживання їжі (0,90-0,92 відносно контрольної групи). Мікроскопічні висновки та вплив на споживання їжі не були визнані несприятливими, враховуючи їхню незначну тяжкість та відсутність відповідних клінічних ознак.</p> <p>При макроскопічному дослідженні у 8-денному дослідженні експлораторної токсичності на щурах було виявлено аномальне забарвлення в місці ін'єкції, пов'язане з досліджуваним лікарським засобом. Мікроскопічно це корелювало з наявністю інфільтратів змішаних клітин, некрозу та крововиливів у місці підшкірної ін'єкції (SC) при дозі 3 мг/кг/тиждень. Крім того, у 6-місячному дослідженні токсичності повторних доз на щурах спостерігалися непатологічні, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, мікроскопічні зміни у вигляді мінімальних гострих і організованих тромбів/емболів у місці внутрішньовенної ін'єкції (IV) в хвостову вену при всіх дозах.</p>

	У 3-місячному дослідженні токсичності повторних доз на щурах, а також у 8-денному та 3-місячному дослідженнях токсичності повторних доз на мавпах, не було виявлено жодних макроскопічних чи мікроскопічних відхилень, пов'язаних з марстацимабом, у місцях внутрішньовенних чи підшкірних ін'єкцій.
7) додаткові дослідження токсичності:	.
антигенність (утворення антитіл)	Потенціал марстацимабу до індукування імунної відповіді був оцінений у дослідженнях токсичності повторних доз на щурах та макаках-крабоїдах. Антитіла до лікарського засобу (ADA) були виявлені лише в 3-місячному дослідженні токсичності на щурах після внутрішньовенного та підшкірного введення з частотою 28,1% у всіх групах, які отримували досліджуваний лікарський засіб. При цьому не було зафіксовано жодного впливу на концентрацію лікарського засобу. Імовірно, циркулюючі концентрації досліджуваного лікарського засобу могли вплинути на здатність виявляти ADA в інших дослідженнях
імунотоксичність	Марстацимаб був оцінений <i>in vitro</i> у аналізах зв'язування з C1q та FcγR (CD16, CD32 та CD64) для визначення його потенціалу викликати активність CDC та ADCC відповідно (Дослідження 15GR003). Жодного зв'язування з C1q або FcγR виявлено не було, що свідчить про низький потенціал марстацимабу викликати активність CDC або ADCC. У аналізі вивільнення цитокінів з цільної крові людини в розчині (дослідження 15GR044) марстацимаб не індукував вивільнення TNF-α, IL-6 або IFN-γ.
дослідження механізмів дії	На основі результатів програми токсичності, проведення механістичних досліджень марстацимабу не було виправданим.
лікарська залежність	Дослідження залежності не проводились, оскільки механізм дії марстацимабу не пов'язаний з відомими шляхами розвитку зловживання або залежності. Крім того, у дослідженнях токсичності повторних доз на щурах та макаках-крабоїдах не було виявлено жодних клінічних ознак, що свідчать про активність центральної нервової системи.
токсичність метаболітів	Дослідження метаболітів марстацимабу не проводились. Очікується, що марстацимаб метаболізується шляхом протеолітичного катаболізму

	та виводиться з організму за допомогою рецептор-опосередкованих і цільових механізмів.
ТОКСИЧНІСТЬ ДОМІШОК	Дослідження домішок марстацимабу не проводились.
інше	<p>Перехресна реактивність з тканинами</p> <p>Дослідження перехресної реактивності з тканинами проводилося для марстацимабу з використанням зразків тканин людини, щурів лінії Wistar Han та макак-крабоїдів (дослідження 20063771) на основі методик, розроблених у дослідженні IM2368P.</p> <p>При забарвленні марстацимабом спостерігалось виявлення мембранних гранул у децидуальних клітинах плаценти людини. Крім того, цитоплазматичне забарвлення марстацимабом було відзначено в ендотеліальних клітинах у людей, мавп та щурів; трофобластах плаценти, децидуальних клітинах і епітелії у людини та мавп; сітчастих клітинах мигдаликів людини; мезотелії, острівцевих клітинах та позаклітинному матеріалі яєчника мавп; а також у спонгіотрофобластах щура.</p> <p>Оскільки інгібітор тканинного фактора (TFPI) переважно синтезується у судинному ендотелії, а також його експресію описано в кількох інших типах клітин, зокрема веретеноподібних клітинах, таких як фібробласти^{38,39}, моноклеарних клітинах^{40,41,42}, і плаценті⁴³, результати дослідження перехресної реактивності тканин (TCR) були очікуваними. Хоча експресію TFPI не було задокументовано в мезотелії, епітелії чи острівцевих клітинах, згідно з</p>

³⁸ Bajaj MS, Steer S, Kuppaswamy MN, et al. Synthesis and expression of tissue factor pathway inhibitor by serum-stimulated fibroblasts, vascular smooth muscle cells and cardiac myocytes. *Thromb Haemost* 1999 December;82(6):1663-72.

³⁹ Bajaj MS, Pendurthi U, Koenig K, et al. Tissue factor pathway inhibitor expression by human pleural mesothelial and mesothelioma cells. *Eur Respir J* 2000 June;15(6):1069-78.

⁴⁰ Rujeri L, Susen S, Bard JM, et al. Monocyte tissue factor response is decreased in patients with hyperlipidemia. *Thromb Res* 1999 November 15;96(4):283-92.

⁴¹ Wright J, Appleby J, Chan D, et al. Activated platelets induce tissue factor pathway inhibitor in peripheral blood monocytes. *J Thromb Haemost* 2007;5 (Supplement 2)(O-W-028).

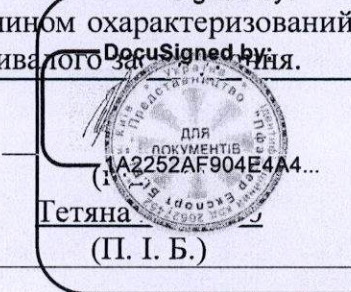
⁴² Ott I, Andrassy M, Zieglerberger D, et al. Regulation of monocyte procoagulant activity in acute myocardial infarction: role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor-1. *Blood* 2001 June 15;97(12):3721-6.

⁴³ Edstrom CS, Calhoun DA, Christensen RD. Expression of tissue factor pathway inhibitor in human fetal and placental tissues. *Early Hum Dev* 2000 August;59(2):77-84.

	<p>рекомендаціями ICH S6(R1) та іншими джерелами,^{44,45} зв'язування моноклональних антитіл із цитоплазматичними структурами зазвичай вважається таким, що має незначне або відсутнє токсикологічне значення.</p> <p>3-денне внутрішньовенне дослідницьке дослідження FEIBA</p> <p>Для визначення доз FEIBA для фармакологічного дослідження <i>in vivo</i> на щурах (Дослідження 19GR258) лікарський засіб вводили самцям щурів внутрішньовенно двічі на день протягом 3 днів у дозах 50 (25 двічі на добу), 100 (50 двічі на добу) або 200 (100 двічі на добу) одиниць/кг/день (Дослідження 18GR090). FEIBA системно переносився до найвищої дози, хоча ефекти, що обмежували дозування в місці ін'єкції на хвості, не дозволили провести ін'єкції в усі дні деяким тваринам.</p> <p>Зміни в параметрах гематології та коагуляції, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, були виявлені при всіх дозах і включали: скорочення протромбінового часу та кількості тромбоцитів, а також подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, збільшення фібриногену, кількості моноцитів та нейтрофілів.</p> <p>Клінічні ознаки, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, включали дозозалежне знебарвлення та/або набряк хвоста при всіх дозах. Це корелювало з макроскопічними (аномальний колір та/або розмір) і мікроскопічними змінами (акантоз, гіперемія, набряк, крововилив, інфільтрація змішаних клітин, запалення/дегенерація/некроз м'язової тканини та/або внутрішньо/підепідермальна вакуоля/пустула/щілина) в місці ін'єкції при дозі ≥ 100 (50 двічі на добу) одиниць/кг/день. Крім того, при дозі ≥ 100 (50 двічі на добу) одиниць/кг/день спостерігалися мікроскопічні</p>
--	--

⁴⁴ Hall W, Price-Schiavi S, Wicks J, et al. Tissue Cross-Reactivity Studies for Monoclonal Antibodies: Predictive Value and Use for Selection of Relevant Animal Species for Toxicity Testing. In: Cavagnaro JA, editor. Preclinical Safety Evaluation of Biopharmaceuticals: A Science-Based Approach to Facilitating Clinical Trials. Wiley-Interscience; 2008. p. 208-40.

⁴⁵ Leach MW, Halpern WG, Johnson CW, et al. Use of tissue cross-reactivity studies in the development of antibody-based biopharmaceuticals: history, experience, methodology, and future directions. Toxicol Pathol 2010 December;38(7):1138-66.

	зміни, пов'язані з досліджуванним препаратом, у вигляді підвищеної частоти та/або тяжкості тромбів/емболів у легенях та в місці ін'єкції на хвості.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Профіль неклінічної безпеки марстацимабу був належним чином охарактеризований, що дає підстави для його тривалого застосування.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>Гетяна (П. І. Б.)</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 №1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе відкрите для спонсора плацебо-контрольоване дослідження з підвищенням внутрішньовенної або підшкірної разової дози для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки препарату PF-06741086 у здорових добровольців та відкрите оцінювання в здорових добровольців японського походження ¹ . B7841001
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 27 серпня 2015 р. до 18 липня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 56 учасників

¹ Пацієнти японського походження із чотирма бабусями/дідусями, які народилися в Японії.

	Фактична: 41 учасник
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна ціль Визначити безпеку і переносимість препарату PF-06741086, що вводиться здоровим добровольцям, за допомогою: разових збільшуваних п/ш доз; разових збільшуваних в/в інфузійних доз.</p> <p>Вторинні цілі Охарактеризувати ФК профіль препарату PF-06741086. Оцінити ФД профіль препарату PF-06741086. Оцінити імуногенність препарату PF-06741086</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження фази 1 із разовими збільшуваними дозами, яке вперше проводиться за участю людини (ВУЛ), було рандомізованим подвійним сліпим відкритим плацебо-контрольованим дослідженням з оцінки безпеки, переносимості, ФК та ФД п/ш і в/в введення препарату PF-06741086 у 7 запланованих когортах здорових добровольців чоловічої статі (когорти 1–7) і в додатковій когорті для відкритої оцінки безпеки, переносимості, ФК та ФД при застосуванні разової дози та шляху введення здоровим добровольцям чоловічої статі японського походження (когорта 8). Учасники дослідження, дослідник і персонал місця проведення дослідження були засліплені щодо призначення лікування (за винятком когорти 8); команда спонсора дослідження (наприклад, медичний спостерігач, клініцист, клінічний фармаколог і статистик), а також фармацевт місця проведення дослідження були незасліплені.</p> <p>Когорти пацієнтів, які отримували разову п/ш дозу, були включені в дослідження за принципом зростання доз, починаючи з найнижчої дози (30 мг). Пацієнти в когортах із разовою п/ш ін'єкцією були рандомізовані в зазначений далі спосіб.</p> <p>Когорта 1 (n = 4): PF-06741086 30 мг (n = 3) або плацебо (n = 1).</p> <p>Когорта 2 (n = 8): PF-06741086 100 мг (n = 6) або плацебо (n = 2).</p> <p>Когорта 3 (n = 8): PF-06741086 300 мг (n = 6) або плацебо (n = 2).</p> <p>Пацієнти в когортах із разовою в/в інфузією були рандомізовані в зазначений далі спосіб.</p> <p>Когорта 4 (n = 8): PF-06741086 150 мг (n = 6) або плацебо (n = 2).</p> <p>Когорта 5 (n = 8): PF-06741086 440 мг (n = 6) або плацебо (n = 2).</p>

	<p>Когорта 6 (n = 8): PF-06741086 1000 мг (n = 6) або плацебо (n = 2).</p> <p>Когорта 7 (n = 8): PF-06741086 2000 мг (n = 6) або плацебо (n = 2).</p> <p>Пацієнти японського походження були включені до додаткової когорти з разовою дозою (когорта 8, n = 4) препарату PF-06741086 300 мг п/ш. Дані із цієї когорти не були потрібні для підвищення дози.</p> <p>Кінцеві точки оцінки безпеки охоплювали побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ), реакції в місці інфузії/ін'єкції, лабораторні показники, які могли бути модульовані через коагулопатію (наприклад, протромбіновий час (ПЧ)/міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), фібриноген, антитромбін III (АТIII), кількість тромбоцитів), а також показники для скринінгу можливих тромботичних явищ (наприклад, серцевий тропонін I). Кінцеві точки ФК та ФД включали концентрації препарату PF-06741086 у плазмі крові, некомпартментні ФК параметри, показники зв'язування препарату PF-06741086 із мішенню (тобто рівень інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI)) або подальшу фармакологічну активність інгібування TFPI (тобто розведений ПЧ, утворення тромбіну, фрагмент протромбіну 1 + 2, D-димер і фібриноген).</p> <p>Пацієнтів із позитивними результатами на антитіла до лікарського препарату (АЛП) могли попросити повернутися для додаткових візитів після дня 42 (когорти з низькою дозою) і дня 84 (когорти з високою дозою) для подальшого спостереження.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Відповідність учасника критеріям має бути перевірена та задокументована відповідним співробітником дослідницької групи, перш ніж його буде включено в дослідження.</p> <p>Щоб узяти участь у дослідженні, учасники мають відповідати всім наведеним нижче критеріям включення.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці чоловічої статі, яким на момент скринінгу виповнилося від 18 до 55 років включно. Здоровими вважали пацієнтів без клінічно значущих відхилень від норми, виявлених за допомогою ретельного збирання анамнезу, повного фізикального обстеження, зокрема вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях чи клініко-лабораторних аналізів. 2. Індекс маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 30,5 кг/м²; загальна маса тіла > 50 кг та ≤ 100 кг.

	<p>3. Підтвердження у вигляді особисто підписаного та датованого документа інформованої згоди, яка свідчить про те, що пацієнт поінформований про всі відповідні аспекти дослідження.</p> <p>4. Пацієнти, які мають намір і здатні дотримуватися графіка всіх запланованих візитів, плану лікування, лабораторних аналізів та інших процедур дослідження.</p> <p>5. У пацієнтів, що входять до когорти 8, мають бути чотири бабусі/дідуся японського походження, які народилися в Японії.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>PF-06741086, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, з підшкірним введенням препарату PF-06741086 у дозі 30 мг, 100 мг або 300 мг.</p> <p>PF-06741086, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, з внутрішньовенним введенням препарату PF-06741086 у дозі 150 мг, 300 мг, 440 мг. (Когорти 6 і 7 з дозами 1000 мг або 2000 мг не брали участі в цьому дослідженні)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо для PF-06741086, розчин для ін'єкцій
15. Супутня терапія	Обмежене використання безрецептурних лікарських засобів, які, як вважається, не впливають на безпеку учасника або загальні результати дослідження, може бути дозволено в індивідуальному порядку після схвалення спонсором.
16. Критерії оцінки ефективності	Відсутні, оскільки дослідження проводилося у здорових добровольців чоловічої статі, та кінцевих точок оцінки ефективності визначено не було.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок побічних реакцій (ПР), що виникли після початку лікування (побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ)), та припинення застосування препарату через ПР; з дня 1 по день 84.</p> <p>Частота та ступінь відхилення від норми результатів лабораторних аналізів (включно з показниками загального аналізу крові, ПЧ/МНВ, АЧТЧ, біохімічним аналізом крові, аналізом сечі, фібриногеном, активністю антитромбіну III, високочутливим С-реактивним білком (СРБ) і серцевим тропоніном I); з дня 1 по день 84.</p> <p>Зміни порівняно з вихідним рівнем у вимірюваннях життєво важливих показників (артеріальний тиск, частота пульсу, температура та частота дихання), параметрах електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях і фізикальному обстеженні; з дня 1 по день 84.</p> <p>Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок реакцій у місці інфузії та ін'єкції; з дня 1 по день 7.</p>

	<p><i>Імуногенність</i></p> <p>Частота вироблення антитіл до препарату (ADA) та нейтралізуючих антитіл (NAb) до препарату PF-06741086; з дня 1 по день 84. Тільки позитивні на ADA зразки та відповідні вихідні зразки будуть протестовані в аналізі NAb</p>
18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетика</i></p> <p>Популяція для оцінки концентрації препарату з погляду ФК була визначена як усі пацієнти, в яких було виконано щонайменше 1 вимірювання концентрації препарату. Популяція для аналізу параметрів ФК була визначена як усі пацієнти, які отримували лікування та в яких визначався щонайменше 1 із параметрів ФК, що становили інтерес. Концентрації препарату PF-06741086 у плазмі крові були перераховані й узагальнені методами описової статистики за номінальним часом відбору зразків для аналізу ФК і групою лікування окремо для п/ш і в/в шляхів введення. Індивідуальні та медіанні профілі даних щодо залежності «концентрація в плазмі крові — час» були побудовані за групами лікування з використанням фактичного та номінального часу відповідно для п/ш і в/в шляхів введення окремо. Якщо було можливо з огляду на дані, для препарату PF-06741086 розраховували такі ФК параметри: максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час досягнення C_{max} (T_{max}), площа під профілем залежності «концентрація в плазмі крові — час» від 0 до часу останньої кількісно визначеної концентрації (AUC_{last}), площа під профілем залежності «концентрація в плазмі крові — час» від 0, екстрапольованого до нескінченності (AUC_{inf}), кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$), об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) (лише для в/в введення), видимий об'єм розподілу (V_z/F) (лише для п/ш введення), кліренс (CL) (лише для в/в введення) або вдаваний кліренс (CL/F) (лише для п/ш введення), біодоступність (F) і середній час утримання (MRT). ФК параметри були узагальнені методами описової статистики та нанесені на графік за групами лікування окремо для п/ш і в/в шляхів введення. Дані пацієнтів японського походження були узагальнені окремо від даних пацієнтів неяпонського походження.</p> <p><i>Фармакодинаміка</i></p> <p>Кінцеві точки ФД охоплювали загальний TFPI, розведений ПЧ, фрагмент протромбіну 1+2, D-димер і TGA² (параметри могли охоплювати час затримки, пік утворення тромбіну та потенціал утворення ендогенного тромбіну).</p>


² Аналіз на утворення тромбіну.

	<p>Ці кінцеві точки ФД були перераховані й узагальнені методами описової статистики за групою лікування та часом відбору зразків окремо для п/ш і в/в шляхів введення.</p> <p>ФД значення максимальної зміни від вихідного рівня та площі під кривою впливу (AUC) для зміни від вихідного рівня мали бути узагальнені за групою лікування окремо для п/ш і в/в шляхів введення, якщо було можливо з огляду на дані.</p> <p><i>Безпека</i></p> <p>Усіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату, було включено в аналізи безпеки й табличні переліки. Оцінки безпеки були узагальнені відповідно до стандартів звітності про безпеку компанії Pfizer.</p> <p>Результати оцінки імуногенності (АЛП, НАт) мали бути перераховані (включно з титрами) та узагальнені за групою лікування та часовими точками окремо для п/ш і в/в шляхів введення. Імунна відповідь на рівні пацієнта також мала бути узагальнена за лікуванням. Вплив позитивної імунної відповіді АЛП та нейтралізуючої імунної відповіді на безпечність, ФД та ФК слід було оцінювати, якщо це було доречно</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі пацієнти в кількості 41 були представниками чоловічої статі, більшість із яких була білої етнічної приналежності (33/41 пацієнта). Вік учасників коливався від 19 до 55 років із середнім значенням (стандартне відхилення [SD]) 36,1 (10,6) року, а середній (SD) ІМТ становив 23,9 (3,1) кг/м ²
20. Результати ефективності	У цьому дослідженні оцінки ефективності не проводили.
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не було зареєстровано жодного летального наслідку, СПР або ПР тяжкої інтенсивності. У цьому дослідженні також не було зареєстровано реакцій у місці ін'єкції. Один (1) учасник припинив участь у дослідженні через ПР.</p> <p>У цьому дослідженні було зареєстровано 55 ПРВПЛ, з них 35 ПРВПЛ було зареєстровано у 20 учасників (загалом 32 учасники, 62,5 %), які отримували препарат PF-06741086, та ще 20 ПРВПЛ було зареєстровано в 4 учасників (загалом 9 учасників, 44,4 %), які отримували плацебо. Більшість ПРВПЛ (44 з 55) були легкими за ступенем тяжкості. Було зареєстровано 11 ПРВПЛ помірної тяжкості (4 в групі плацебо, 2 в групі препарату PF-06741086 у дозі 30 мг п/ш, 1 у групі препарату PF-06741086 у дозі 100 мг п/ш, 1 у групі препарату PF-06741086 у дозі 150 мг в/в та 3 в групі препарату PF-06741086 у дозі 440 мг в/в).</p>

	<p>28 ПРВПЛ уважалися пов'язаними з лікуванням досліджуваним препаратом; 16 ПРВПЛ у 14 учасників (загалом 32 учасники, 43,8 %) уважалися пов'язаними з лікуванням препаратом PF-06741086, і 12 ПРВПЛ у 4 учасників (загалом 9 учасників, 44,4 %) уважалися пов'язаними з плацебо. Було зареєстровано 5 ПРВПЛ помірної тяжкості, які вважалися пов'язаними з лікуванням досліджуваним препаратом (2 з групи плацебо, 1 із групи лікування препаратом PF-06741086 у дозі 30 мг п/ш, 1 із групи лікування препаратом PF-06741086 у дозі 100 мг п/ш та 1 із групи лікування препаратом PF-06741086 у дозі 440 мг в/в відповідно).</p> <p>Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності, ЕКГ або фізикального обстеження не вважалося клінічно значущим, і про нього не повідомлялося дослідником як про ПР. Відхилення, що досягали заздалегідь визначених порогів клінічної значущості, були тимчасовими.</p> <p>Під час дослідження не було дотримано правил щодо підвищення дози або припинення застосування препарату. Збільшення дози було припинено після когорти 5 (PF-06741086 у дозі 440 мг в/в) після того, як були отримані достатні дані щодо безпеки та ФК/ФД, що підтверджували перехід до дослідження багаторазових доз у пацієнтів із гемофілією. Когорти 6 і 7 (заплановане введення препарату PF-06741086 у дозах 1000 мг та 2000 мг в/в відповідно) не були включені до цього дослідження.</p> <p>Рівень дози 440 мг в/в був класифікований як високий, а зразки для перевірки імуногенності були зібрані до дня 84, рівень дози в усіх інших групах був класифікований як низький, а зразки для перевірки імуногенності були зібрані до дня 42. У когорті препарату PF-06741086 у дозі 30 мг п/ш не було пацієнтів із позитивним результатом на АЛП. У всіх інших когортах лікування (включно з 2 когортами з разовою в/в дозою) були пацієнти з позитивним результатом на АЛП із зареєстрованим титром (Log10) у діапазоні 1,98–3,21. Негативний титр був зареєстрований як < 1,88. Позитивні результати були виявлені з дня 14 по день 42. Один (1) пацієнт із групи 300 мг п/ш також мав підтверджений позитивний результат на АЛП перед введенням дози, тобто в годину 0 дня 1. В 1 пацієнта з позитивним результатом на АЛП в когорті 440 мг не було жодного позитивного зразка після взяття зразків на день 42.</p> <p>Двоє (2) пацієнтів із когорти препарату PF-06741086 у дозі 300 мг п/ш та 1 пацієнт із японської когорти препарату PF-06741086 у дозі 300 мг п/ш мали по одному позитивному</p>
--	---

	<p>результату на НАт лише на день 42, із зареєстрованими титрами (Log10) у діапазоні 1,44–1,55. Негативний результат був зареєстрований як < 1,08.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Збільшувані рівні доз разової п/ш ін'єкції та збільшувані рівні доз разової в/в інфузії препаратом PF-06741086 були загалом безпечними та добре переносилися здоровими добровольцями в цьому дослідженні.</p> <p>Значення експозиції (AUC_{inf} і C_{max}) після разової в/в або п/ш дози препарату PF-06741086 загалом збільшувалися більш ніж пропорційно до дози, а середнє значення $t_{1/2}$ збільшилося з 33,3 години до 79,5 години, що вказує на мішень-опосередкований розподіл препарату в учасників неяпонського походження.</p> <p>Біодоступність п/ш дози препарату PF-06741086 становила 27 % порівняно з в/в дозою.</p> <p>Зміни, пов'язані з лікуванням, спостерігалися для всіх кінцевих точок ФД, і, як правило, відповідь залежала від рівня експозиції, причому максимальний або майже максимальний ефект найчастіше спостерігався після разової дози препарату PF-06741086 300 мг п/ш, виходячи зі значень максимальної зміни від вихідного рівня, а також значення AUC з дня 1 по день 7.</p> <p>Суттєвої різниці в загальній ФК або ФД між пацієнтами японського та неяпонського походження не спостерігалось.</p> <p>Спостерігалися позитивні результати на АЛП та НАт; жодного впливу на безпеку, ФК або ФД у пацієнтів із позитивними результатами на АЛП та НАт не спостерігалось. Три (3) позитивні результати на НАт загалом у 3 пацієнтів мали низький титр і були виявлені в одній часовій точці.</p>

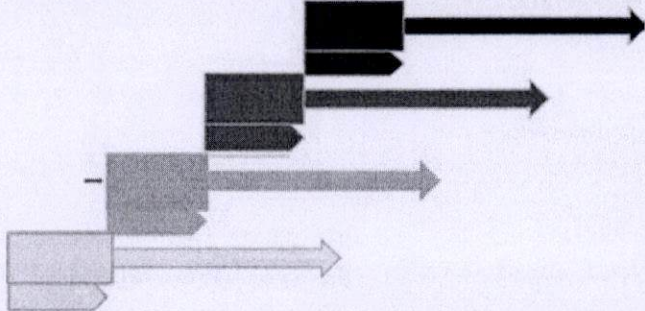
Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

DocuSigned by:

 (A2252AF904E4A4...)
 Тетяна І. Б.
 (П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менофекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастрл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження з багаторазовим введенням зі зростанням дози для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки й ефективності підшкірного або внутрішньовенного введення препарату PF-06741086 у пацієнтів із тяжкою формою гемофілії. B7841002
6. Фаза клінічного випробування	1b/2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 08 жовтня 2017 р. Дата завершення дослідження: 03 грудня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чилі, Хорватія, Польща, ПАР, Швейцарія та США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль Визначити безпеку і переносимість багаторазових доз препарату PF-06741086, що вводилися учасникам дослідження з тяжкою формою гемофілії А та В з інгібіторами та без них.

	<p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити клінічну ефективність повторного введення препарату PF-06741086. • Охарактеризувати фармакокінетичний профіль препарату PF-06741086. • Охарактеризувати фармакодинамічний профіль препарату PF-06741086. <p>Охарактеризувати імуногенність препарату PF-06741086.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження В7841002 було відкритим клінічним дослідженням фази 1b/2 з багаторазовим введенням у збільшуваній дозі за участю пацієнтів чоловічої статі з тяжкою формою гемофілії А або В, з інгібіторами або без них. Схема прогресування дози та тривалість лікування в межах дослідження описані на Рисунок 1.</p> <p>Рисунок 1. Схема прогресивного збільшення дози</p>  <p>Двадцять сім (27) учасників було набрано у 8 місцях проведення дослідження. У пацієнтів, набраних у когорти з підшкірним (п/ш) багаторазовим введенням препарату починали з дози 300 мг п/ш. Внутрішньовенні (в/в) шляхи введення в дослідженні не оцінювалися. Учасників було зараховано та розподілено на групи лікування в зазначений далі спосіб.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта 1 (n = 8, без інгібіторів): 300 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень (1 р./тиждень). • Когорта 2 (n = 6, без інгібіторів): 300 мг навантажувальної дози п/ш, 150 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень. • Когорта 3 (n = 6, без інгібіторів): 450 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень. • Когорта 4 (n = 7, з інгібіторами): 300 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень. <p>Учасників з інгібіторами набирали лише до когорт із рівнем дози та схемою лікування, які раніше були оцінені як безпечні та добре переносимі учасниками без інгібіторів (тобто 300 мг п/ш один раз на тиждень).</p> <p>До дня 29 (як мінімум) дані переглядалися для того, щоб визначити, чи є препарат PF-06741086 безпечним і добре</p>

	<p>переносимим. Дозування препарату в учасників будь-якої когорти мало бути припинене, якщо була встановлена відповідність критеріям припинення лікування, визначеним протоколом, або якщо наявні дані вказували на те, що поточна доза не була безпечною та добре переносилася. Якщо наявні дані щодо безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) до дня 29 давали змогу підвищувати дозу, для участі в дослідженні відкривали когорту з вищим рівнем дози. З іншого боку, якби дані це підтверджували, можна було б відкрити когорту з нижчим рівнем дози.</p> <p>Крім того, якщо рівень дози, що розглядався, був безпечним і добре переносився до дня 29, лікування для учасників цієї відповідної когорти мало бути продовжене протягом наступних 2 місяців (з дня 30 по день 85). Учасники когорт п/ш введення препарату мали отримувати лікування в дні 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, етап подальшого спостереження мав розпочатися в день 85, а процедури завершення дослідження мали бути проведені в день 113.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Щоб узяти участь у дослідженні, пацієнти мають відповідати всім наведеним нижче критеріям включення.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підтвердження у формі особисто підписаного й датованого документа інформованої згоди, яка свідчить про те, що учасник (або його законний представник/батьки/опікун) був поінформований про всі відповідні аспекти дослідження. 2. Чоловіки віком від ≥ 18 до < 65 років. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) від $\geq 17,5$ до $\leq 30,5$ кг/м² та загальна маса тіла від ≥ 50 до ≤ 100 кг. 4. Діагноз тяжкої гемофілії А або В (активність фактора VIII або фактора IX ≤ 1 %). 5. Пацієнти, набрані в якості пацієнтів з інгібіторами фактора VIII або фактора IX, мають отримати позитивний результат тесту на інгібітор (вище верхньої межі норми) у місцевій лабораторії та застосовувати препарат обхідної дії в якості первинного лікування епізодів кровотечі. Позитивний результат тесту на інгібітор буде вищим за верхню межу норми для аналізу. Для виконання цієї вимоги можуть бути використані результати тестів на інгібітори, отримані за останні 6 місяців до дня 1. 6. Пацієнти зі схемою епізодичною лікування (за потреби) до скринінгу, які готові та здатні відмовитися від замісної терапії фактором VIII (протягом щонайменше 72 годин) або фактором IX (протягом щонайменше 96 годин), або

	<p>терапії засобом обхідної дії (для rFVIIa¹ та APC²: щонайменше 72 години) до скринінгового лабораторного оцінювання активності факторів і не планують розпочинати профілактичне лікування факторами зсідання крові протягом періоду дослідження.</p> <p>7. Мали щонайменше 6 гострих епізодів кровотечі (спонтанних/травматичних) протягом 6-місячного періоду до скринінгу. Кровотечі внаслідок хірургічного втручання не належать до цього критерію.</p> <p>8. Поточна терапія інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), або активної інфекції гепатиту, стабільний перебіг захворювання та перебування на стабільній схемі лікування на момент включення до дослідження. (тобто стабільне дозування протягом щонайменше 3 місяців до надання згоди).</p> <p>9. Готовність і здатність дотримуватися графіку запланованих візитів, плану терапії, проходити лабораторні дослідження та інші процедури дослідження.</p> <p>10. Якщо пацієнт має статеву(-их) партнерку(-ок), яка(-і) наразі вагітна(-і), або здатний зачинати дітей, він має погодитися використовувати вискоєфективний метод контрацепції протягом усього дослідження та щонайменше 28 днів після отримання останньої дози досліджуваного препарату.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл для підшкірного введення.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта 1 300 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень (1 р./тиж.). • Когорта 2 300 мг навантажувальної дози п/ш, 150 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень. • Когорта 3 450 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень. • Когорта 4 300 мг PF-06741086 п/ш один раз на тиждень. <p>Учасники отримували лікування препаратом PF-06741086 п/ш один раз на тиждень до 3 місяців, при цьому максимальна загальна тривалість участі в дослідженні становила 5 місяців.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Лікування гострих епізодів кровотечі

¹ Рекombінантний фактор зсідання крові VII, активований тканинним фактором.

² Концентрати активованого протромбінового комплексу.

	<p>Якщо в пацієнта спостерігається гострий епізод кровотечі на будь-якому етапі дослідження, його стан потрібно стабілізувати за допомогою стандартної гемостатичної схеми лікування (яка може охоплювати замісну терапію факторами VIII або IX, або терапію засобом обхідної дії rFVIIa за схемою приблизно 90 мкг/кг на дозу). Призупинення або припинення лікування досліджуванним препаратом не є обов'язковим у разі проривної кровотечі, але може розглядатися на розсуд дослідника.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вторинні кінцеві точки Частота та середньорічна періодичність епізодів кровотеч; з дня 1 по день 85</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинна кінцева точка</p> <ul style="list-style-type: none"> Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВПЛ)³ і виходу з дослідження через ПРВПЛ; з дня 1 по день 113. Частота та ступінь відхилення від норми результатів лабораторних аналізів (включно з показниками загального аналізу крові, протромбіновим часом (ПЧ)/міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ)⁴, активованим частковим тромбoplastиновим часом (АЧТЧ)⁵, біохімічним аналізом крові, аналізом сечі, аналізом фібриногену, активністю антитромбіну III (АТІІІ)⁶ і серцевим тропоніном I); з дня 1 по день 113. Зміни порівняно з вихідним рівнем у життєво важливих показниках (артеріальний тиск, частота пульсу, температура та частота дихання), кількісні параметри ЕКГ у 12 відведеннях і фізикальне обстеження; з дня 1 по день 113. <p>Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок реакцій у місці інфузії та ін'єкції; з дня 1 по день 113</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність Вихідним показником річної частоти кровотеч (РЧК) було визначено РЧК протягом 6 місяців до набору в дослідження. Аналіз ефективності проводився у вибірці для аналізу за протоколом (Per Protocol Analysis Set, PPAS), яка була підмножиною вибірки для аналізу безпеки (Safety Analysis Set, SAS) та виключала учасників зі значними відхиленнями від протоколу (наприклад, недотримання схеми застосування досліджуваного препарату та/або</p>

³ Побічна реакція, що виникла після початку лікування.

⁴ Протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення.

⁵ Активований частковий тромбoplastиновий час.

⁶ Антитромбін III.

	<p>порушення щодо супутніх препаратів). SAS охоплювала всіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату.</p> <p>Ретроспективна група застосування лікування за потреби була сформована з використанням таких внутрішніх досліджень компанії Pfizer: ReFacto AF 3082B2-4432 (B1831004), VeneFIX B1821010 та VeneFIX 3090A1-400 (B1821004). Учасники, які отримували лікування за потреби в дослідженні B1831004, а також дані з періоду лікування за потреби в дослідженнях B1821004 та B1821010 були використані для створення ретроспективної групи застосування лікування за потреби. Отриманий набір даних було додатково відфільтровано, щоб відповідати ключовим критеріям включення/виключення дослідження B7841002 на основі віку та активності фактора (вік від ≤ 18 до ≤ 65 років та активність фактора $\leq 1\%$). Випадки різко відмінних значень з надзвичайно високим показником РЧК видалялися з об'єднаної групи застосування лікування за потреби, якщо це було доречно. Усіх осіб, що залишилися, було включено до ретроспективної контрольної групи.</p> <p>Профілактичне лікування препаратом PF-06741086 мало вважатися більш ефективним за лікування за потреби щодо зниження РЧК, якщо:</p> <ul style="list-style-type: none">• верхня межа двостороннього 80%-го довірчого інтервалу (ДІ) співвідношення РЧК у групі застосування препарату PF-06741086 порівняно з ретроспективною групою лікування за потреби була < 1;а також якщо• оцінка співвідношення РЧК у групі застосування препарату PF-06741086 порівняно з ретроспективною групою лікування за потреби була $\leq 0,3$. <p>Фармакокінетика</p> <p>Аналіз ФК параметрів проводився у вибірці для аналізу ФК параметрів, яка включала всіх набраних і отримавших лікування учасників зі щонайменше одним із ФК параметрів. Аналіз ФК концентрації проводився у вибірці для аналізу ФК концентрації, яка включала всіх набраних і отримавших лікування учасників зі щонайменше 1 кількісно вимірюваною ФК концентрацією.</p> <p>Фармакодинаміка</p> <p>Вихідним показником для кінцевих точок ФД було визначено останнє вимірювання перед початком дозування в день 1. Аналіз ФК проводився у вибірці для аналізу ФД, яка охоплювала всіх учасників, що отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату, а також із вимірюванням на вихідному рівні та щонайменше 1 вимірюванням після введення дози для щонайменше 1 кінцевої точки ФД.</p>
--	---

	<p>Імуногенність Аналіз імуногенності проводився на основі SAS. Тільки позитивні на антитіла до лікарського препарату (АЛП)⁷ зразки та відповідні вихідні зразки були протестовані в аналізі на нейтралізуючі антитіла (НАт)⁸. Вихідним рівнем було визначено останнє вимірювання перед введенням дози в день 1. Показники частоти АЛП та НАт були узагальнені за дозовою когортою та днем дослідження для зібраних зразків.</p> <p>Безпека Аналіз безпечності проводився на основі SAS. Формального статистичного аналізу безпеки не проводилося. Були створені резюме результатів, отриманих методами описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усі 26 учасників були чоловічої статі. Більшість учасників (19/26; 73,1 %) перебували у віковому діапазоні 18–44 років. Усі 26 учасників були білої (14/26; 53,8 %) або чорної/афроамериканської раси (12/26; 46,2 %). Медіана маси тіла коливалася від 61,60 кг (когорта без інгібіторів із навантажувальною дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш + 150 мг п/ш один раз на тиждень) до 82,85 кг (когорта без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень), а індивідуальні значення коливалися від 50,2 до 96,0 кг. Медіана індексу маси тіла (ІМТ) коливалася від 21,26 кг/м² (когорта без інгібіторів із навантажувальною дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш + 150 мг п/ш один раз на тиждень) до 26,30 кг/м² (когорта без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень), а індивідуальні значення коливалися від 17,8 до 30,4 кг/м².</p> <p>Серед 26 учасників, які отримували лікування, 23 (88,5 %) учасники мали гемофілію А, а 3 (11,5 %) учасники — гемофілію В. Усі 7 (100 %) учасників у когорті з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень мали гемофілію А та інгібітори до фактора FVIII</p>
20. Результати ефективності	<p>РЧК визначалася за такими правилами:</p> <ul style="list-style-type: none"> РЧК до лікування — кількість епізодів кровотечі протягом 6 місяців до участі в дослідженні (загальна кількість епізодів кровотечі, зазначена в індивідуальній реєстраційній картці (ІРК) щодо випадків гемофілії в анамнезі) × 2;

⁷ Антитіло до лікарського препарату.

⁸ Нейтралізуючі антитіла.

	<ul style="list-style-type: none"> • РЧК під час дослідження — кількість епізодів кровотечі, що виникли протягом 9 днів після останньої дози / ([дата останньої дози + 9 – дата першої дози + 1] / 365,25). <p>Для порівняння РЧК між дозовими когортами препарату PF-06741086 та ретроспективною групою лікування за потреби було використано негативну біноміальну модель. Спостерігалось статистично значуще зниження РЧК в об'єднаних дозових когортах препарату PF-06741086 (24 учасники) порівняно з ретроспективною групою лікування за потреби (співвідношення [досліджуваний препарат/препарат порівняння] = 0,10; 80%-й ДІ — від 0,07 до 0,14; $p < 0,0001$). Зниження РЧК залишалось статистично значущим у кожній дозовій когорті препарату PF-06741086 порівняно з ретроспективною групою лікування за потреби.</p> <p>Для порівняння РЧК під час дослідження та РЧК до лікування в дозових когортах препарату PF-06741086 також використовувалася негативна біноміальна модель. Спостерігалось статистично значуще зниження РЧК у фазі під час дослідження порівняно з фазою до лікування в об'єднаних дозових когортах препарату PF-06741086 (співвідношення [під час дослідження / до лікування] = 0,14; 80%-й ДІ — від 0,09 до 0,22; $p < 0,0001$). Зниження РЧК у фазі під час дослідження порівняно з фазою до лікування залишалось статистично значущим у кожній дозовій когорті препарату PF-06741086.</p> <p>Аналіз чутливості проводився з використанням точного тесту рангових сум Вілкоксона. Спостерігалася статистично значуща різниця в РЧК між об'єднаними дозовими когортами препарату PF-06741086 і ретроспективною групою лікування за потреби ($p < 0,0001$), і різниця в кожній дозовій когорті препарату PF-06741086 порівняно з ретроспективною групою лікування за потреби залишалася статистично значущою. Спостерігалася статистично значуща різниця між РЧК під час дослідження та до лікування в об'єднаних дозових когортах препарату PF-06741086 ($p < 0,0001$), і різниця в кожній дозовій когорті препарату PF-06741086 залишалася статистично значущою</p>
21. Результати безпеки	<p>Жодних тромботичних явищ під час дослідження зареєстровано не було. Під час дослідження не сталося жодного летального наслідку.</p> <p>У 4 (15,4 %) учасників протягом дослідження виникли серйозні ПР (СПР), що виникли після початку лікування, жодна з яких не була визначена дослідником або спонсором як пов'язана з лікуванням.</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Один (1) учасник із когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш + 150 мг п/ш один раз на тиждень мав СПР ступеня 2 — агресію.• Один (1) учасник із когорти з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень мав СПР ступеня 2 — кровотечу (кровоточивість із зуба).• Один (1) учасник із когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень мав СПР ступеня 2 — апендицит. Цей учасник зазнав перерви в застосуванні препарату з дня 35 по день 62 через цю СПР.• Один (1) учасник із когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень мав СПР ступеня 2 — жовчнокам'яну хворобу. <p>Було зареєстрованих у 21 (80,8 %) учасника було зареєстровано 56 ПР, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ) з усіх причин. З них 26 ПРВПЛ були визначені дослідником як пов'язані з лікуванням, і були зареєстровані в 14 (53,8 %) учасників. Більшість ПРВПЛ з усіх причин були 1-го (7/21 учасник) або 2-го (10/21 учасник) ступеня тяжкості. Жоден з учасників не зазнав ПРВПЛ 4-го ступеня тяжкості. Більшість ПРВПЛ, пов'язаних із лікуванням (8/14 учасників), були 1-го ступеня тяжкості.</p> <p>Четверо (4; 15,4 %) учасників зазнали ПР, пов'язаних із лікуванням, 3-го ступеня. У двох (2) учасників із когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень спостерігалися пов'язані з лікуванням ПРВПЛ ступеня 3, як-от реакція в місці ін'єкції (біль і набряк); в одного учасника з когорти з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень спостерігалася пов'язана з лікуванням ПРВПЛ ступеня 3, як-от зниження рівня фібриногену в крові, що призвело до припинення участі в дослідженні; в іншого учасника з когорти з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень спостерігалися пов'язані з лікуванням ПРВПЛ ступеня 3, як-от генералізований свербіж та еритематозний висип.</p> <p>Найчастіше реєстровані ПРВПЛ, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, відносилися до системно-органичних класів (СОК) «Загальні розлади і реакції в місці введення» (8 учасників, 30,8 %), «Інфекційні та паразитарні захворювання» (7 учасників, 26,9 %), а також «Результати лабораторних та інструментальних досліджень» (7 учасників, 26,9 %). ПРВПЛ з усіх причин, як-от біль у місці ін'єкції (3/26 учасників, 11,5 %), набряк у місці ін'єкції (3/26 учасників, 11,5 %), артеріальна гіпертензія</p>
--	---

	<p>(3/26 учасників, 11,5 %), підвищення рівня серцевого тропоніну I (3/26 учасників, 11,5 %), втома (2/26 учасників, 7,7 %), синці в місці ін'єкції (2/26 учасників, 7,7 %), ущільнення тканини в місці ін'єкції (2/26 учасників, 7,7 %), грип (2/26 учасників, 7,7 %), пародонтит (2/26 учасників, 7,7 %), забій (2/26 учасників, 7,7 %), подовжений протромбіновий час (2/26 учасників, 7,7 %), артралгія (2/26 учасників, 7,7 %) та головний біль (2/26 учасників, 7,7 %), спостерігались у 2 чи більше учасників дослідження.</p> <p>Найчастіше реєстровані ПРВПЛ, пов'язані з лікуванням, належали до СОК «Загальні розлади і реакції в місці введення» (7 учасників, 26,9 %), «Результати лабораторних та інструментальних досліджень» (5 учасників, 19,2 %) і «Розлади з боку судин» (2 учасники, 7,7 %). ПРВПЛ, пов'язані з лікуванням, як-от біль у місці ін'єкції (3/26 учасників, 11,5 %), набряк у місці ін'єкції (3/26 учасників, 11,5 %), синці в місці ін'єкції (2/26 учасників, 7,7 %), ущільнення тканини в місці ін'єкції (2/26 учасників, 7,7 %) та артеріальна гіпертензія (2/26 учасників, 7,7 %), спостерігались у 2 чи більше учасників дослідження.</p> <p>2 (7,7 %) учасники припинили участь у дослідженні через ПР, які дослідник визначив як пов'язані з лікуванням.</p> <p>Одному (1) учаснику було знижено дозу через ПР, які дослідник визначив як пов'язані з лікуванням. Дозу 1 учасника з когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень було зменшено з урахуванням попередніх численних епізодів болю в місці ін'єкції ступеня 3 (тяжкого), пов'язаного з лікуванням, що виникали в учасника.</p> <p>З огляду на обмежену кількість учасників у кожній дозовій когорті, не було помітної різниці в частоті ПРВПЛ між дозовими когортами, за винятком реакцій у місці ін'єкції.</p> <p>Усі ПР, пов'язані з реакцією в місці ін'єкції, були визначені дослідником як пов'язані з лікуванням. Більшість реакцій у місці ін'єкції були легкого (ступінь 1) ступеня тяжкості.</p> <p>Не було учасників, які б відповідали критеріям закону Хая.</p> <p>Двоє (2) учасників (по 1 учаснику з когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень та з когорти з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень) мали ПРВПЛ, пов'язані з подовженням протромбінового часу, одна з яких (когорта з інгібіторами з дозою 300 мг п/ш один раз на тиждень) була визначена дослідником як пов'язана з лікуванням.</p>
--	--

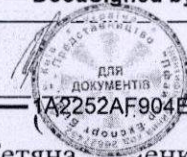
	<p>Один (1) учасник із когорти з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень зазнав несерйозної ПР ступеня 3 — зниження рівня фібриногену в крові, яка була визначена дослідником як пов'язана з лікуванням. У всіх дозових когортах спостерігалось зниження рівня фібриногену під час лікування препаратом PF-06741086. Зниження не було дозозалежним і було оборотним після завершення лікування. Жодне зниження не було визначене як клінічно значуще (тобто нижче нижньої межі норми (НМН) [150 мг/дл]).</p> <p>У трьох (3; 21,4 %) учасників із когорт із дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень (2 учасники з інгібіторами та 1 учасник без інгібіторів) та в одного (16,7 %) учасника з когорти без інгібіторів із навантажувальною дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш + 150 мг п/ш один раз на тиждень спостерігався аномальний рівень серцевого тропоніну I ($> 1,0 \times \text{ВМН}$) після початку дослідження. З них у 3 учасників (по 1 учаснику з когорти без інгібіторів та з когорти з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень, а також із когорти без інгібіторів із навантажувальною дозою 300 мг п/ш + 150 мг п/ш один раз на тиждень) спостерігалися ПРВІЛ підвищення серцевого тропоніну I, дві (по одному учаснику з когорти з інгібіторами з дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш один раз на тиждень і з когорти без інгібіторів із навантажувальною дозою 300 мг п/ш + 150 мг п/ш один раз на тиждень) з яких були визначені дослідником як пов'язані з лікуванням. Жодне з підвищень серцевого тропоніну I не мало відповідних ПР або змін на електрокардіограмі (ЕКГ), що вказували б на підвищений ризик серцево-судинних захворювань.</p> <p>Підвищення систолічного артеріального тиску ≥ 30 мм рт. ст. в 1 учасника з когорти без інгібіторів із навантажувальною дозою препарату PF-06741086 300 мг п/ш + 150 мг п/ш один раз на тиждень було пов'язане з ПР ступеня 2 — артеріальною гіпертензією, яка була визначена як пов'язана з лікуванням; учасник припинив участь у дослідженні через цю ПР (попередньо визначені критерії для токсичності, що обмежує дозу). Підвищення систолічного артеріального тиску ≥ 30 мм рт. ст. в 1 учасника з когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень було пов'язане з ПР болю в спині, що було спричинено дорожньо-транспортною пригодою. Загалом для відповідних дозових когорт не спостерігалось явної тенденції до підвищення</p>
--	---

	<p>середнього систолічного або діастолічного артеріального тиску.</p> <p>Один (1) учасник із когорти без інгібіторів із дозою препарату PF-06741086 450 мг п/ш один раз на тиждень мав аномальні значення комплексу QRS (≥ 140 мс) і QTcF (≥ 450 мс та < 480 мс) на вихідному рівні в дні 8, 15, 22 і 29. Ці аномальні значення комплексів QRS і QTcF не вважалися клінічно значущими.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Багаторазові дози препарату PF-06741086, починаючи з 300 мг п/ш один раз на тиждень, з найнижчим і найвищим рівнем щотижневої дози 150 мг та 450 мг п/ш один раз на тиждень відповідно, були загалом безпечними та добре переносилися учасниками з тяжкою формою гемофілії А та В з інгібіторами або без них у цьому дослідженні. • Підвищена частота та тяжкість реакцій у місці ін'єкції на рівні дози 450 мг була пов'язана зі збільшенням об'єму ін'єкції до 1,5 мл, що вводився 3 рази на дозу (тоді як інші когорти отримували об'єми ін'єкцій препарату PF-06741086 ≤ 1 мл). Ці дані вказують на те, що для певних учасників за такого об'єму ін'єкції були досягнуті межі переносимості. • Випадкове та тимчасове підвищення рівня серцевого тропоніну I не було пов'язане з жодною ІР або змінами ЕКГ, які б указували на підвищений ризик серцево-судинних захворювань, і тому не вважалось клінічно значущим. • Зниження рівня фібриногену спостерігалось на всіх рівнях доз. Вважається, що ці зміни пов'язані з механізмом дії препарату PF-06741086. • Профілактичне лікування за допомогою препарату PF-06741086 мало вищу ефективність ніж лікування за потребою в ретроспективній контрольній групі щодо зниження РЧК. Зниження РЧК було статистично значущим для всіх 24 учасників у всіх дозових когортах препарату PF-06741086 та залишалось значущим у кожній відповідній дозовій когорті препарату PF-06741086. • Спостерігалось статистично значуще зниження РЧК у фазі лікування під час отримання лікування в рамках дослідження порівняно з тим, що було зареєстровано у фазі до початку лікуванням (перед дослідженням), у всіх 24 учасників у дозових когортах препарату PF-06741086. Спостережуване зниження РЧК залишалось статистично значущим у кожній дозовій когорті препарату PF-06741086. • Результати оцінки ефективності на основі аналізу PPAS та аналізу чутливості були порівнюваними.

	<ul style="list-style-type: none">• Показники РЧК були однаковими в учасників з гемофілією В та учасників з гемофілією А у кожній відповідній когорті у фазах до початку лікування (перед дослідженням) та під час отримання лікування в рамках дослідження відповідно.• Загалом значення AUC_{tau} та C_{max} зростали в дозозалежний спосіб у діапазоні щотижневих доз від 150 до 450 мг після багаторазового п/ш введення. Стаціонарні концентрації препарату PF-06741086 зазвичай досягалися до дня 57.• Не спостерігалось жодної значущої різниці у ФК між учасниками з гемофілією з інгібіторами та без них після введення 300 мг п/ш один раз на тиждень.• Зміни, пов'язані з лікуванням, спостерігалися для всіх кінцевих точок ФД, і в цьому дослідженні відповідь на лікування переважно залежала від експозиції.• ФД відповіді були здебільшого однаковими між учасниками з інгібіторами та без них, а також між учасниками з гемофілією А та В.• Загалом у 3 учасників спостерігалися 4 позитивних результати аналізу на АЛП, індуковані лікуванням, але жоден учасник не отримав позитивного результату на НАт. В учасників із позитивним результатом на АЛП не спостерігалось жодного впливу на безпеку, ФК або ФД.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Signed by:
DocuSigned by:



Тетяна Іванівна Іванченко
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпаві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менюфектуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності підшкірного введення PF-06741086 у пацієнтів із тяжкою гемофілією. V7841003
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	З 30 травня 2018 р. до 05 серпня 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бразилія, Чилі, Хорватія, Франція, Польща, ПАР, Іспанія, Швейцарія, США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: близько 36 учасників Фактична: 20 учасників
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль Визначити безпеку і переносимість довгострокового лікування (до 365 днів) марстацімабом в учасників

	<p>дослідження з тяжкою формою гемофілії А та В з інгібіторами до FVIII¹ або FIX² або без них.</p> <p>Вторинні цілі</p> <p>Визначити ефективність довгострокового лікування марстацимабом в учасників із тяжкою формою гемофілії А та В з інгібіторами до FVIII або FIX або без них.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>В7841003 (далі — дослідження 1003) було відкритим довгостроковим (тривалістю до 365 днів) дослідженням марстацимабу в якості профілактичної схеми лікування в пацієнтів із гемофілією А або В, з інгібіторами до фактора VIII (FVIII) або фактора IX (FIX) або без них. Дослідники, учасники, персонал дослідницького центру та члени дослідницької групи спонсора не були засліплені щодо призначення лікування. Учасників було розподілено на когорти за лікуванням, як зазначено на рисунку S1 нижче.</p> <p>Рисунок S1. Розподіл доз у дослідженні В7841003</p> <p>Учасники, набрані в дослідження 1003 з когорти 1 (марстацимаб 300 мг підшкірно (п/ш)) дослідження В7841002 (далі — дослідження 1002), надалі отримували призначену їм дозу після завершення дослідження 1002. Решта учасників, набраних до дослідження 1003, отримували найнижчу дозу, визначену як безпечну й ефективну для відповідної популяції пацієнтів із гемофілією в дослідженні 1002.</p> <p>Учасники <i>de novo</i> (підлітки з інгібіторами або без них, а також дорослі з інгібіторами) з тяжкою формою гемофілії А або В мали право на зарахування після завершення</p>

¹ Фактор VIII.

² Фактор IX.

	<p>лікування у всіх п/ш когортах (тобто після когорти 3) протягом 3 місяців лікування в дослідженні 1002.</p> <p>Близько 36 учасників (24 учасників дослідження 1002 і 12 додаткових учасників <i>de novo</i>) планувалося залучити до участі приблизно у 20 дослідницьких центрах.</p> <p>Максимальна загальна тривалість дослідження для учасника, який завершив дослідження 1002, становила приблизно 14 місяців (без урахування скринінгу та будь-якого переривання лікування до затвердження Поправки 2 до Протоколу). Максимальна загальна тривалість дослідження для учасників <i>de novo</i>, від початкового скринінгу до остаточного спостереження, становила приблизно 15 місяців</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Усі учасники мають відповідати всім наведеним нижче критеріям включення, щоб узяти участь у дослідженні.</p> <p>Пацієнти, які продовжують лікування після дослідження V7841002 протягом 30 днів із моменту візиту в дослідженні V7841003 — день 1, не потребують процедур скринінгу для підтвердження відповідності наведеним нижче вимогам.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підтвердження у формі особисто підписаного й датованого документа інформованої згоди, яка свідчить про те, що учасник (або його законний представник/батьки/опікун) був поінформований про всі відповідні аспекти дослідження. 2. Чоловіки у віці від ≥ 18 до < 75 років. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) від $\geq 17,5$ до $\leq 30,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$ та загальна маса тіла від ≥ 50 до ≤ 100 кг. <ol style="list-style-type: none"> a. Для підлітків ІМТ має становити ≥ 14 $\text{кг}/\text{м}^2$, а загальна маса тіла — ≥ 30 кг. 4. Діагноз тяжкої форми гемофілії А або В (активність FVIII або FIX ≤ 1 %). 5. Поточна терапія інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), або активної інфекції гепатиту, стабільний перебіг захворювання та перебування на стабільній схемі лікування на момент включення до дослідження (тобто стабільне дозування протягом щонайменше 3 місяців до надання згоди). 6. Готовність і здатність дотримуватися графіку запланованих візитів, плану терапії, проходити лабораторні дослідження та інші процедури дослідження. <p>Наведені далі критерії включення застосовуються лише до учасників <i>de novo</i> (когорти 5 і 6).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підлітки чоловічої статі віком від ≥ 12 до < 18 років мають право на участь. 2. Пацієнти з епізодичною (за потреби) схемою лікування, які готові та здатні відмовитися від замісної терапії фактором VIII (протягом щонайменше 72 годин) або

	<p>фактором ІХ (протягом щонайменше 96 годин) або терапії засобом обхідної дії (для rFVIIa³ та концентрату активованого протромбінового комплексу (АРСС): щонайменше 72 години; для інших препаратів: щонайменше 5 періодів напіввиведення) до проведення скринінгових лабораторних оцінювань активності фактора та не планують розпочинати профілактичне лікування факторами або препаратами обхідної дії впродовж періоду дослідження.</p> <p>3. Мали щонайменше 6 гострих епізодів кровотечі (спонтанних/травматичних) протягом 6-місячного періоду до скринінгу. Кровотечі внаслідок хірургічного втручання не належать до цього критерію.</p> <p>4. Пацієнти, набрані в дослідження як пацієнти з інгібіторами фактора VIII або фактора ІХ, мають отримати позитивний результат тесту на інгібітор (вище верхньої межі норми) у місцевій лабораторії та застосовувати препарат обхідної дії як первинне лікування епізодів кровотечі. Позитивний результат тесту на інгібітор буде вищим за верхню межу норми для аналізу. Для виконання цієї вимоги можуть бути використані результати тестів на інгібітори, отримані за останні 6 місяців до дня 1</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл.</p> <p>Учасники, набрані в дослідження 1003 з когорти 1 (300 мг п/ш) дослідження 1002, продовжили застосування призначеної їм дози після завершення дослідження 1002. Решта учасників, набраних у дослідження 1003 (після участі в дослідженні 1002), отримували найнижчу п/ш дозу, визначену як безпечну й ефективну в дослідженні 1002 для відповідної популяції пацієнтів із гемофілією: 300 мг навантажувальної дози п/ш в день 1, а потім 150 мг п/ш один раз на тиждень для учасників без інгібіторів, і 300 мг п/ш один раз на тиждень для учасників з інгібіторами. Учасники <i>de novo</i> отримували навантажувальну дозу 300 мг п/ш в день 1, а потім 150 мг п/ш один раз на тиждень. Усі дози вводили п/ш</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно. Це було одногрупове дослідження
15. Супутня терапія	Якщо в учасника спостерігається гострий епізод кровотечі на будь-якому етапі дослідження, його стан необхідно стабілізувати за допомогою стандартної гемостатичної схеми лікування (яка може охоплювати FVIII- або FIX-замісну терапію, або терапію засобом обхідної дії rFVIIa за

³ Рекомбінантний фактор зсідання крові VII, активований тканинним фактором.

	схемою приблизно 90 мкг/кг на дозу). Призупинення або припинення лікування досліджуваним препаратом не є обов'язковим у разі проривної кровотечі, але може розглядатися на розсуд дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка оцінки ефективності Відсутня, оскільки первинна ефективність стосується безпеки.</p> <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> Частота та середньорічна періодичність епізодів кровотеч; з дня 1 по день 393. <p>Частота рятувальної терапії (FVIII або FIX) для лікування епізодів проривних кровотеч</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок ПРВПЛ; з дня 1 по день 393. Частота та ступінь відхилення від норми результатів лабораторних аналізів (включно з загальним аналізом крові, біохімічним аналізом крові, аналізом сечі); з дня 1 по день 393. Зміни від початкового рівня основних показників життєдіяльності (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла та частота дихання) та результатів фізикальних обстежень; з дня 1 по день 393, а також ЕКГ з дня 1 по день 29 лише в учасників <i>de novo</i>. <p>Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок реакцій у місці інфузії чи ін'єкції; з дня 1 по день 393</p>
18. Статистичні методи	<p><i>Безпека</i> Аналіз безпеки було проведено у вибірці для аналізу безпеки. Дані всіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату в дослідженні 1003, були охоплені аналізами безпеки й додані до табличних переліків. Дані з безпеки марстацімабу оцінювалися за допомогою описової статистики.</p> <p><i>Ефективність</i> Аналіз ефективності було проведено у вибірці для аналізу за протоколом (Per Protocol Analysis Set, PPAS). PPAS була підмножиною вибірки для аналізу безпеки. Ця вибірка виключала учасників зі значними відхиленнями від протоколу.</p> <p>Описову статистику річної частоти кровотеч (РЧК)⁴ протягом дослідження 1003 було сформовано за когортами та рівнями доз. РЧК також була узагальнена окремо за типом гемофілії, дотримуючись того самого табличного формату. Крім того, дані РЧК з дослідження 1003 також були</p>

⁴ Річна частота кровотеч.

	об'єднані з даними з дослідження 1002 для оцінки довгострокового ефекту марстацимабу.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усі 20 учасників були чоловіками. Медіана віку коливалася від 20,0 року (когорта <i>de novo</i> з інгібіторами з навантажувальною дозою 300 мг + 150 мг) до 45,5 року (когорта без інгібіторів із навантажувальною дозою 450 мг — 300 мг + 150 мг). Серед загальної кількості когорт, які отримували дозу 300 мг, і загальної кількості когорт, які отримували навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, індивідуальні значення коливалися від 27 до 50 років і від 19 до 57 років відповідно. Серед загальної кількості когорт, які отримували дозу 300 мг, усі 10 учасників були білими (6/10; 60,0 %) або чорношкірими/афроамериканцями (4/10; 40,0 %). Серед загальної кількості когорт, які отримували навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, усі 10 учасників були білими (8/10; 80,0 %) або чорношкірими/афроамериканцями (2/10; 20,0 %).</p> <p>Медіана ваги коливалася від 62,0 кг (когорта без інгібіторів із навантажувальною дозою 300 мг + навантажувальною дозою 150 мг — 300 мг + 150 мг) до 86,7 кг (когорта без інгібіторів із навантажувальною дозою 450 мг — 300 мг + 150 мг). Серед загальної кількості когорт, які отримували дозу 300 мг, і загальної кількості когорт, які отримували навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, індивідуальні значення коливалися від 53,6 до 96,5 кг і від 50,7 до 86,7 кг відповідно. Дані ІМТ збиралися лише в когорті <i>de novo</i> з інгібіторами з навантажувальною дозою 300 мг + 150 мг, у якій медіана (діапазон) ІМТ становила 20,67 (17,9–23,4) кг/м².</p> <p>Серед загальної кількості когорт, які отримували дозу 300 мг, усі 10 учасників мали гемофілію А. Серед загальної кількості когорт, які отримували навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, 9 (90,0 %) учасників мали гемофілію А та 1 (10,0 %) учасник — гемофілію В.</p>
20. Результати ефективності	<p>Показник РЧК розраховувався як ([кількість кровотеч × 365,25]/спостережуваний період лікування в днях).</p> <p>У всіх когортах дозування протягом цього дослідження середній і медіанний показники РЧК у дослідженні коливалися від 0 до 3,586 і від 0 до 2,488 епізоду кровотечі на учасника на рік відповідно, що демонструє порівнянну ефективність, що спостерігалася в короткостроковому вихідному дослідженні 1002. Серед когорт без інгібіторів із навантажувальною дозою 300 мг + навантажувальною дозою 150 мг — 300 мг + 150 мг, 1 учасник із гемофілією А мав максимальний показник РЧК у дослідженні</p>


	<p>(14,35 епізоду кровотечі на учасника на рік). За медичним висновком дослідника, високий рівень РЧК в учасника не вважався показником відсутності ефективності досліджуваного препарату, а радше пов'язаний з наявністю в анамнезі учасника циклічного зростання рівня РЧК унаслідок підвищеної активності.</p> <p>З 20 учасників дослідження 1003 був 1 учасник із гемофілією В з когорти без інгібіторів, яка отримувала навантажувальну дозу 300 мг + навантажувальну дозу 150 мг — 300 мг + 150 мг, який завершив участь в дослідженні та не мав жодних кровотеч під час нього.</p> <p>Спостерігалось чисельне зниження РЧК у фазі лікування під час дослідження порівняно з показником, зареєстрованим для фази до початку лікування (перед дослідженням) у всіх дозових когортах.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не було зареєстровано жодного летального наслідку, жодного випадку повного припинення, зменшення дози або тимчасового припинення препарату через ПР.</p> <p>Частота ПР, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ), незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, у цьому дослідженні була низькою. Жодних тромботичних явищ у цьому дослідженні зареєстровано не було.</p> <p>Серед загальної кількості когорт, які отримували дозу 300 мг, було 15 ПРВПЛ з усіх причин, які було зареєстровано в 7 (70,0 %) учасників. З них 2 ПРВПЛ були визначені дослідником як пов'язані з лікуванням і були зареєстровані у 2 (20,0 %) учасників. Був 1 (10,0 %) учасник, у якого виникли СПР, які не були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням. Був 1 (10,0 %) учасник, у якого виникли ПР ступеня 3 або 4, які не були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням.</p> <p>Серед загальної кількості когорт, які отримували навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, було 24 ПРВПЛ з усіх причин, які було зареєстровано в 7 (70,0 %) учасників. З них 1 ПРВПЛ була визначена дослідником як пов'язана з лікуванням і була зареєстрована в 1 (10,0 %) учасника. У жодного учасника не реєстрували СПР у цих когортах. Був 1 (10,0 %) учасник, у якого виникли ПР ступеня 3 або 4, які не були визначені дослідником як такі, що пов'язані з лікуванням.</p> <p>Серед загальної кількості когорт, які отримували дозу 300 мг, найчастіше повідомлялося про ПРВПЛ, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, які відносилися до системно-органичних класів (СОК) «Загальних розлади і реакції в місці введення» (3 учасники, 30,0 %) та «Травми,</p>

	<p>отруєння і процедурні ускладнення» (3 учасники, 30,0 %). Найпоширенішою ПРВПЛ, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, був гемартроз (2 учасники, 20,0 %). Більшість ПРВПЛ з усіх причин були ступеня 1 (5 учасників, 50,0 %). Один (10,0 %) учасник мав ПРВПЛ ступеня 2 з усіх причин, а 1 (10,0 %) учасник мав ПРВПЛ ступеня 3 з усіх причин. Один учасник із когорти без інгібіторів, яка отримувала дозу 300 мг — 300 мг, мав несерйозну, не пов'язану з лікуванням ПРВПЛ ступеня 3 у формі перелому черепа та серйозну, не пов'язану з лікуванням ПРВПЛ ступеня 3, у формі крововиливу в головний мозок.</p> <p>Серед загальної кількості когорт, що отримували навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, найчастіше повідомлялося про ПРВПЛ, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, які відносилися до системно-органних класів «Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини» (3 учасники, 30,0 %) і «Розлади з боку судин» (3 учасники, 30,0 %). Найпоширенішою ПРВПЛ, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, була гематома (2 учасники, 20,0 %). Більшість ПРВПЛ з усіх причин були ступеня 1 (4 учасники, 40,0 %) і ступеня 2 (2 учасники, 20,0 %). Один (10,0 %) учасник мав ПРВПЛ 3-го ступеня з усіх причин; цей учасник із когорти <i>de novo</i> з інгібіторами, яка отримувала навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, мав несерйозну ПРВПЛ артралгії ступеня 3, не пов'язану з лікуванням.</p> <p>Серед загальної кількості когорт, що отримувала дозу 300 мг, 2 ПРВПЛ ступеня 1, пов'язані з лікуванням (гематома в місці ін'єкції та реакція в місці ін'єкції), були зареєстровані в 1 учасника в кожній когорті (10,0 %).</p> <p>Серед загальної кількості когорт, що отримувала навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, 1 ПРВПЛ ступеня 2, пов'язана з лікуванням (реакція в місці ін'єкції), була зареєстрована в 1 учасника (10,0 %).</p> <p>Один учасник із когорти без інгібіторів, яка отримувала дозу 300 мг — 300 мг, зазнав 2 СПР: крововилив у головний мозок (ступеня 3) і генералізовані тоніко-клонічні судоми (ступеня 2), які дослідник не вважав пов'язаними з лікуванням.</p> <p>Дві спонтанних СПР були зареєстровані поза звітним періодом дослідження у 2 учасників. Зареєстрованими СПР були запалення (дослівний термін: тяжка запальна реакція на спонтанну кровотечу). Обидва явища були визнані дослідником важливими медичними явищами, що було усунуто без наслідків та не були пов'язані з лікуванням.</p>
--	---

	<p>ПР, що становили особливий інтерес, були зареєстровані в 11 учасників, серед яких були гемартроз, гематома в місці ін'єкції, реакція в місці ін'єкції, забій, гематома, крововилив під шкіру, артеріальна гіпертензія, периферичний набряк і медичні помилки (недостатня доза, передозування, введення неправильної дози, недотримання схеми лікування, невідповідний графік застосування препарату та його введення).</p> <p>У жодного учасника в жодній з груп лікування значення біохімічних показників функції печінки не відповідали критеріям закону Хая. Жодне з відхилень від норми результатів лабораторних аналізів не вважалося клінічно значущим, і про них не повідомлялося дослідником як про ПР. Не спостерігалось клінічно значущих відхилень протромбіну, фібриногену та тропоніну I.</p> <p>У когорті без інгібіторів, яка отримувала навантажувальну дозу 450 мг — 300 мг + 150 мг, в 1 учасника спостерігалось підвищення систолічного артеріального тиску в положенні лежачи на спині від вихідного рівня на ≥ 30 мм рт. ст. та підвищення діастолічного артеріального тиску в положенні лежачи на спині від вихідного рівня на ≥ 20 мм рт. ст.; у цього самого учасника спостерігалась не пов'язана з лікуванням ПР артеріальної гіпертензії ступеня 1. У когорті з інгібіторами, яка отримувала дозу 300 мг — 300 мг, в 1 учасника спостерігалось підвищення діастолічного артеріального тиску в положенні лежачи на спині від вихідного рівня на ≥ 20 мм рт. ст.; у цього самого учасника спостерігалась не пов'язана з лікуванням ПР артеріальної гіпертензії ступеня 1.</p> <p>Жоден із параметрів ЕКГ не відповідав заздалегідь визначеним категоріальним критеріям узагальнення.</p> <p>У результатах фізикального обстеження послідовної закономірності не спостерігалось.</p> <p>Один учасник із когорти без інгібіторів, яка отримувала дозу 300 мг — 300 мг, мав легкі ПР у формі реакції в місці ін'єкції на день 112 і день 316. Один учасник із когорти <i>de novo</i> з інгібіторами, яка отримувала навантажувальну дозу 300 мг + 150 мг, мав тяжку ПР у формі реакції в місці ін'єкції. Один учасник із когорти без інгібіторів, яка отримувала дозу 300 мг — 300 мг, мав легку ПР у формі гематоми в місці ін'єкції. Усі ці ПР були визначені дослідником як пов'язані з лікуванням</p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Безпека</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривале лікування марстацимабом було загалом безпечним і добре переносилося учасниками з тяжкою формою гемофілії А або В з інгібіторами або без них.

	<ul style="list-style-type: none">У цьому дослідженні тромботичних явищ зареєстровано не було. <p><i>Ефективність</i></p> <p>Результат ефективності, продемонстрований у дослідженні 1002 протягом 3 місяців, зберігався і в цьому довгостроковому дослідженні, де учасники отримували лікування до 1 року у всіх дозових когортах — з інгібіторами та без них, з підтримувальними дозами 150 мг і 300 мг, а також із гемодіалізом та В</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Signed by:
DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4...
Тетяна Гільченко
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження в підлітків і дорослих із тяжкою формою гемофілії А (активність факторів зсідання крові < 1 %) з інгібіторами або без них або підлітків і дорослих із гемофілією В помірного та тяжкого ступеня (активність факторів зсідання крові ≤ 2 %) з інгібіторами або без них, що порівнює стандартне лікування з профілактикою за допомогою PF-06741086. V7841005: Проміжний звіт про клінічне дослідження (ЗКД) для когорти без інгібіторів
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	З 09 березня 2020 р. до 17 квітня 2023 р. для когорти без інгібіторів
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія, Канада, Китай, Хорватія, Франція, Гонконг, Індія, Італія, Японія, Республіка Корея, Мексика, Оман, Російська Федерація, Саудівська Аравія, Сербія, ПАР, Іспанія, Туреччина та США

9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована Когорта без інгібіторів: ≥ 100 учасників, з яких щонайменше 80 — з гемофілією А та 20 — з гемофілією В.</p> <p>Фактична Когорта без інгібіторів: 128; 101 (78,9 %) учасник мав гемофілію А та 27 (21,1 %) учасників — гемофілію В</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна ціль</p> <p>Продемонструвати ефективність і безпеку препарату PF-06741086 для планової профілактики в пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А або гемофілією В помірного та тяжкого ступеня (активність фактора VIII [FVIII] $< 1\%$ або активність фактора IX [FIX] $\leq 2\%$ відповідно) віком від 12 до < 75 років з інгібіторами або без них.</p> <p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити додаткову ефективність препарату PF-06741086. <p>Оцінити вплив препарату PF-06741086 на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одностороннє перехресне відкрите багатоцентрове дослідження, заплановане для приблизно 145 підлітків і дорослих віком від 12 до < 75 років із тяжкою формою гемофілії А або гемофілії В помірного та тяжкого ступеня (визначеною як активність FVIII $< 1\%$ або активність FIX $\leq 2\%$ відповідно) з інгібітором або без нього, причому приблизно 20 % учасників були підлітками (віком від 12 до < 18 років). До цього дослідження можна було залучити додаткових учасників (приблизно 20 %), у такий спосіб врахувавши вибування зареєстрованих учасників і забезпечивши достатнє представництво в регіонах, де виникли затримки з набором учасників через пандемію COVID-19 (коронавірусної інфекції 2019). У цьому дослідженні порівнювали лікування за допомогою призначеної учаснику замісної терапії факторами зсідання крові або терапії препаратами обхідної дії під час ФС¹ з 12-місячною ФАЛ², протягом якої учасники мали отримувати профілактику марстацимабом (визначену як лікування за допомогою п/ш введення марстацимабу). Схема дозування: марстацимаб 300 мг п/ш як початкова навантажувальна доза, а потім 150 мг п/ш 1 р./тиж³. Окремим учасникам, які відповідали критеріям підвищення</p>

¹ Фаза спостереження.

² Фаза активного лікування.

³ Один раз на тиждень.

	<p>дози, визначеним протоколом, на основі проривної кровотечі, дозу могли збільшити до 300 мг п/ш 1 р./тиж.</p> <p>Учасників було включено до 1 з 2 когорт.</p> <p>Когорта з інгібіторами — особи з інгібіторами, які отримували попереднє лікування за потреби (≥ 45 учасників, з яких щонайменше 35 учасників із гемофілією А та 10 учасників із гемофілією В).</p> <p>Когорта без інгібіторів — особи без інгібіторів, які отримували попереднє лікування за потреби або профілактичну терапію на основі факторів (≥ 100 учасників, з яких щонайменше 80 учасників із гемофілією А та 20 учасників з гемофілією В). Когорта з інгібіторами ($n \geq 45$) мала нараховувати щонайменше 5 учасників-підлітків, а когорта без інгібіторів ($n \geq 100$) — щонайменше 20 учасників-підлітків.</p> <p>Лікування протягом 6-місячної ФС передбачало зазначене далі.</p> <p>Попереднє лікування за потреби. Учасники з гемофілією А або В, з інгібіторами або без них, яким було призначено лікування за потреби під час ФС, перейшли до ФАЛ через 6 місяців. Учасники з інгібіторами отримували лікування за потреби за допомогою рекомбінантного фактора зсідання крові VII, активованого тканинним фактором (rFVIIa), концентратів протромбінового комплексу (PCC) або препаратів активованого PCC (aPCC), наприклад, білка з активністю, що має обхідну дію щодо інгібіторів фактора VIII (FEIBA) або, в регіонах, де це було можливо, BYCLOT, а учасники без інгібіторів мали отримувати лікування за потреби FVIII- або FIX-замісною терапією під час ФС, перш ніж переходити до 12-місячної ФАЛ.</p> <p>Попереднє профілактичне лікування. Учасники без інгібіторів, які отримували попереднє профілактичне лікування FVIII- або FIX-замісною терапією під час ФС, перейшли до ФАЛ через 6 місяців.</p> <p>У проміжному звіті про клінічне дослідження (ЗКД) представлені основні результати дослідження для учасників без інгібіторів у дослідженні B7841005.</p> <p>Тривалість дослідження для кожного учасника становила приблизно 21 місяць, включно з приблизно 45-денним</p>
--	---

	<p>періодом скринінгу, 6-місячною ФС, 12-місячною ФАЛ, протягом якої учасник мав отримати початкову навантажувальну дозу з подальшим профілактичним лікуванням марстацимабом, та 1-місячним періодом спостереження для моніторингу безпеки.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти можуть взяти участь у дослідженні, лише якщо вони відповідають усім переліченим нижче критеріям.</p> <p>Вік</p> <p>1. Учасник мав бути чоловічої статі віком від 12 до 75 років з мінімальною масою тіла 35 кг на момент підписання інформованої згоди.</p> <p>Тип учасників і характеристики захворювання</p> <p>2. Учасники з діагнозом тяжкої форми гемофілії А або гемофілії В помірного та тяжкого ступеня (активність FVIII < 1 % або активність FIX ≤ 2 % відповідно), задокументованим клінічною лабораторією до зарахування в дослідження. Ступінь тяжкості гемофілії може бути підтверджений або задокументованими анамнестичними даними з клінічної лабораторії до початку скринінгу, або даними про активність фактора, отриманими з клінічної лабораторії (яка може бути центральною лабораторією для цього дослідження) до зарахування в дослідження.</p> <p>3. Учасники, зараховані до когорти без інгібіторів⁴, також мають відповідати таким критеріям.</p> <p>Відсутність виявлених або задокументованих даних про наявність інгібіторних антитіл (інгібіторів) до FVIII або FIX (≥ 0,6 ОБ/мл або більше значення верхньої межі норми (ВМН), визначеного лабораторією, яка проводить аналіз) до зарахування в дослідження (вихідний рівень фази спостереження).</p> <p>Учасники, які отримують планову профілактику (визначену як лікування за допомогою в/в уведення концентрату фактора для запобігання кровотеч) для заміни FVIII/FIX, продемонстрували щонайменше 80 % дотримання запланованої схеми профілактики протягом 6 місяців до зарахування в дослідження та бажають продовжувати планове профілактичне лікування для заміни FVIII/FIX під час фази спостереження.</p> <p>(АБО)</p> <p>Учасники зі схемою лікування за потреби з ≥ 6 гострими епізодами кровотечі (спонтанними або травматичними), які потребували інфузії факторів зсідання крові протягом</p>

⁴ Конкретні критерії для пацієнтів когорти з інгібіторами, див. у розділі 5.1, критерій 4, поправка 7 до протоколу дослідження B7841005.

	<p>6 місяців до зарахування до фази спостереження та бажають і надалі отримувати лікування за потреби протягом фази спостереження. Кровотечі внаслідок хірургічного втручання не належать до цього критерію.</p> <p>Стать 5. Чоловіки.</p> <p>Інформована згода 6. Учасник або законно уповноважений представник, або особи, яка здійснює догляд за учасником, здатні надати підписану інформовану згоду (або згоду неповнолітньої особи, якщо це застосовно).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл (ПЗШ 1 мл) для підшкірного введення.</p> <p>Марстацимаб 300 мг п/ш як початкова навантажувальна доза, а потім 150 мг п/ш 1 р./тиж. Окремим учасникам, які відповідали критеріям підвищення дози, визначеним протоколом, на основі проривної кровотечі, дозу могли збільшити до 300 мг п/ш 1 р./тиж.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p>FVIII- або FIX-замісна терапія (за потреби або профілактично) за допомогою внутрішньовенної ін'єкції⁵</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Когорта без інгібіторів: дозволені гемостатичні препарати.</p> <p>Під час фази спостереження: FVIII, FIX за потреби, попереджувальна терапія або профілактика (профілактичне лікування дозволено до початку лікування за допомогою досліджуваного препарату).</p> <p>Під час фази активного лікування: проривна кровотеча. FVIII або FIX у мінімально ефективній дозі згідно з інструкцією з медичного застосування препарату</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка оцінки ефективності</p> <p>Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності є річна частота кровотеч (РЧК), щодо яких пацієнти отримують лікування.</p> <p>Вторинні кінцеві точки</p>

⁵ Доза (та тривалість) замісної терапії залежать від тяжкості дефіциту фактора VIII/IX, місця та тривалості кровотечі, а також клінічного стану пацієнта.

	<p>Для когорти без інгібіторів первинна кінцева точка щодо порівняння з попередньою терапією за потреби для регіонів за межами ЄС буде вторинною кінцевою точкою для ЄС. Аналогічно, первинна кінцева точка щодо порівняння з попередньою профілактичною терапією для ЄС буде вторинною кінцевою точкою для регіонів за межами ЄС.</p> <p>Зазначені далі параметри будуть оцінюватися для порівняння між профілактикою за допомогою PF-06741086, що спостерігалася протягом 12-місячної фази активного лікування (ФАЛ), та відповідною контрольною групою, що відповідає кожній з 3 статистичних цілей (з інгібіторами [учасники з терапією за потреби], без інгібіторів [з попередньою терапією за потреби] і без інгібіторів [з попередньою профілактичною терапією]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота крововиливів у суглоби. • Частота спонтанних кровотеч. • Частота крововиливів у суглоби-мішені. • Частота загальної кількості кровотеч (які потребували та не потребували лікування). • Зміна в суглобах, виміряна за шкалою здоров'я суглобів за гемофілії (Hemophilia Joint Health Score, HJHS). <p>HRQoL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Опитувальник якості життя за гемофілії в дорослих (Haem-A-QoL) (≥ 17 років)/Опитувальник якості життя за гемофілії в дітей (Haemo-QoL) (підлітки віком від 12 до < 17 років). • Список заходів щодо гемофілії (HAL) (дорослі ≥ 17 років)/Список заходів щодо гемофілії в дітей (pedHAL) (підлітки віком від 12 до < 17 років). • Загальне враження пацієнта про зміни — гемофілія (PGIC-H) (ФС і ФАЛ). <p>Вимірювання корисності для здоров'я (EuroQol 5 Dimensions 5 Level [EQ-5D-5L])</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні реакції (ПР) та серйозні побічні реакції (СПР). • Частота та тяжкість тромботичних явищ. • Частота та тяжкість тромботичної мікроангіопатії. • Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція/коагулопатія споживання. • Імуногенність (частота антитіл до препарату [ADA] та клінічно значущих персистуючих нейтралізуючих антитіл [NAb] до PF-06741086). • Частота та тяжкість реакції в місці ін'єкції.

	<ul style="list-style-type: none"> • Зміни у фізикальному обстеженні та життєво важливих показниках. • Частота клінічно значущих відхилень лабораторних показників. <p>Частота тяжкої гіперчутливості й анафілактичних реакцій</p>
18. Статистичні методи	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p><i>Для регіонів за межами ЄС.</i> Продемонструвати <i>вищу ефективність</i> профілактики препаратом PF-06741086, що спостерігалася протягом 12-місячної фази активного лікування, порівняно з лікуванням <i>за потреби</i> протягом 6 місяців до початку дослідження, щодо співвідношення РЧК для лікованих кровотеч із використанням моделі повторних вимірювань для врахування досвіду учасників у ФС та ФАЛ, в учасників віком ≥ 12 років із тяжкою формою гемофілії А або гемофілією В помірного та тяжкого ступеня (активність FVIII $< 1\%$ або активність FIX $\leq 2\%$ відповідно) <i>без інгібіторів</i>, які отримували лікування <i>за потреби</i> протягом 6 місяців до початку дослідження. Вища ефективність буде оголошена, якщо профілактика препаратом PF-06741086 зменшить РЧК порівняно з лікуванням <i>за потреби</i> щонайменше на 50 %, тобто двосторонній 95%-й довірчий інтервал оцінки співвідношення РЧК (профілактика препаратом PF-06741086/лікування за потреби) буде нижче 0,5. Зазначимо, що це вторинна кінцева точка для ЄС.</p> <p><i>Для ЄС.</i> Продемонструвати <i>не меншу ефективність</i> профілактики препаратом PF-06741086, що спостерігалася протягом 12-місячної фази активного лікування, порівняно з плановою <i>профілактикою</i> протягом 6 місяців до початку дослідження, на основі різниці в РЧК для лікованих кровотеч (межа не меншої ефективності 2,5) з використанням моделі повторних вимірювань для врахування відгуків учасників у ФС та ФАЛ, в учасників віком ≥ 12 років з тяжкою формою гемофілії А або гемофілією В помірного та тяжкого ступеня (активність FVIII $< 1\%$ або активність FIX $\leq 2\%$ відповідно) <i>без інгібіторів</i>, які отримували планове <i>профілактичне лікування</i> протягом 6 місяців до початку дослідження. Не меншу ефективність буде оголошено, якщо двосторонній 95%-й довірчий інтервал розрахункової різниці РЧК (профілактика препаратом PF-06741086 — попередня профілактика) буде нижче 2,5. Якщо буде продемонстровано не меншу ефективність щодо РЧК, подальше тестування на вищу ефективність буде</p>

	<p>проведено за цією кінцевою точкою. Зазначимо, що це вторинна кінцева точка для регіонів за межами ЄС</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p>Дослідження В7841005 проводилося за участю дорослих (від ≥ 18 до < 75 років) і підлітків (від ≥ 12 до < 18 років) чоловічої статі з тяжкою формою гемофілії А або гемофілією В помірного та важкого ступеня. Учасники були переважно білими (65, 50,8 %) та азіатами (61, 47,7 %), 1 учасник був чорношкірим/афроамериканцем (0,8 %), а раса ще 1 учасника не вказувалася. 42,2 % і 36,7 % учасників були з Азії та Європи відповідно.</p> <p>Загалом серед учасників: 101 (78,9 %) учасник мав гемофілію А, а 27 (21,1 %) учасників — гемофілію В; 108 (84,4 %) учасників були дорослими (від ≥ 18 до < 75 років), а 20 (15,6 %) учасників — підлітками (від ≥ 12 до < 18 років); 38 (41,8 %) учасників із попереднім профілактичним лікуванням не мали уражених суглобів-мішеней на вихідному рівні, тоді як решта 53 з 91 учасника з попереднім профілактичним лікуванням мали один або декілька уражених суглобів-мішеней на вихідному рівні; 1 (2,7 %) учасник із попереднім лікуванням за потреби не мав уражених суглобів-мішеней на вихідному рівні, тоді як решта 36 з 37 учасників із попереднім лікуванням за потреби мали один або декілька уражених суглобів-мішеней на вихідному рівні.</p> <p>Усі 128 учасників були чоловіками, медіанний вік яких становив 30,0 року, а індивідуальні значення коливалися від 13,0 до 66,0 року. Більшість учасників (78; 60,9 %) перебували у віковому діапазоні 18–44 років. Медіанна вага учасника становила 70,7 кг (діапазон: 35,0–120,0 кг), а медіанний індекс маси тіла (ІМТ) — 24,1 $\text{кг}/\text{м}^2$ (діапазон: 15,2–38,8 $\text{кг}/\text{м}^2$). Медіанний зріст учасника становив 170,1 см (діапазон: 141,0–190,0 см). Більшість учасників (100; 78,1 %) мали нормальну функцію нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] ≥ 90 $\text{мл}/\text{хв}/1,73$ м^2), тоді як 24 (18,8) учасники мали легке порушення функції нирок (рШКФ від ≥ 60 до < 90 $\text{мл}/\text{хв}/1,73$ м^2), а 1 (0,8 %) учасник мав помірне порушення функції нирок (рШКФ від 30 до < 60 $\text{мл}/\text{хв}/1,73$ м^2)</p>

20. Результати ефективності	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p>Порівняння з попереднім лікуванням за потреби під час фази спостереження</p> <ul style="list-style-type: none"> • Профілактика марстацимабом продемонструвала вищу ефективність (2-стороннє р-значення $< 0,0001$) над лікуванням за потреби, що вимірювалося за РЧК для лікованих кровотеч. Середня розрахункова РЧК становила 3,20 (95%-й довірчий інтервал [ДІ]: 2,10; 4,88) для профілактики марстацимабом під час ФАЛ порівняно із середнім розрахунковим РЧК 39,86 (95%-й ДІ: 33,05; 48,07) для лікування за потреби під час ФС, з отриманим розрахунковим співвідношенням РЧК 0,080 (95%-й ДІ: 0,057; 0,113). Зниження РЧК для лікованих кровотеч від початку ФС становило 92 %. • Досліджувана популяція характеризувалася тяжким фенотипом кровотечі, як того вимагає протокол, включно з високою поширеністю ураження суглобів-мішеней на момент початку дослідження. 100 % учасників модифікованої вибірки Intent-to-Treat (mITT)⁶ мали один або декілька суглобів-мішеней на момент початку дослідження, а 36 % мали 3 або більше уражених суглобів-мішеней на момент початку дослідження. • Учасники з когорти лікування за потреби дотримувалися призначеної схеми лікування під час ФАЛ. • Ефективність марстацимабу, виміряна за середнім показником РЧК для лікованих кровотеч порівняно з попереднім лікуванням за потреби, була однаковою у всіх підгрупах (вікові групи, типи гемофілії, расові групи, етнічні групи та географічний регіон). Марстацимаб також був стабільно ефективним у зменшенні кількості лікованих РЧК за всіх ступенів тяжкості фенотипу кровотечі та за кількістю уражених суглобів-мішеней на вихідному рівні. • Збільшення дози до 300 мг 1 р./тиж. (N = 3 учасники з попереднім лікуванням за потреби без інгібіторів) призвело до покращення середнього показника РЧК для учасників під час ФАЛ, що узгоджується з ефективністю схеми лікування, яка дає змогу збільшити дозу. • РЧК учасників протягом других 6 місяців ФАЛ була стабільно нижчою, що узгоджується з покращеною
-----------------------------	---

⁶ Модифікована вибірка Intent-to-Treat — модифікована вибірка пацієнтів, яким було призначено лікування.

	<p>ефективністю марстацимабу під час тривалішого лікування.</p> <ul style="list-style-type: none">• Профілактика марстацимабом продемонструвала вищу ефективність і знизила частоту таких явищ порівняно з лікуванням за потреби як: крововиливи в суглоби, спонтанні кровотечі, крововиливи в суглоби-мішені та загальні кровотечі (які потребували та не потребували лікування).• Попри відсутність статистичної значущості, точкові оцінки для домену фізичного здоров'я за опитувальником Haem-A-QoL чисельно сприятливо вказували на профілактику марстацимабом порівняно з попереднім лікуванням за потреби. Спостережуваний розмір ефекту вказував на середній вплив марстацимабу порівняно з лікуванням за потреби.• Зазначені далі кінцеві точки не враховували в ієрархії тестування, де рівень помилок типу I контролюється в межах кожної статистичної цілі.<ul style="list-style-type: none">○ Профілактика марстацимабом призвела до чисельного покращення загального балу за шкалою HJHS порівняно з попереднім лікуванням за потреби. Спостережуваний розмір ефекту вказував на незначний вплив марстацимабу порівняно з лікуванням за потреби.○ Загальний бал за шкалою Haem-A-QoL був порівнянним між профілактикою марстацимабом і попереднім лікуванням за потреби. Спостережуваний розмір ефекту вказував на незначний вплив марстацимабу порівняно з лікуванням за потреби.○ Індексний бал за шкалою EQ-5D-5L під час лікування марстацимабом був порівнянним із попереднім лікуванням за потреби, з незначним впливом марстацимабу порівняно з лікуванням за потреби; бал за візуальною аналоговою шкалою EuroQoL (EQ-VAS) під час лікування марстацимабом був дещо вищим, ніж під час попереднього лікування за потреби, з невеликим впливом марстацимабу порівняно з лікуванням за потреби.○ Профілактика марстацимабом покращила загальне враження пацієнтів про зміни стану здоров'я, оцінені за шкалою PGIC-H порівняно з лікуванням за потреби.○ Профілактика марстацимабом була порівнянною з лікуванням за потреби за самооцінкою функціонального статусу, оціненого за шкалою
--	---

	<p>HAL2⁷, причому лікування за потреби мало незначний вплив порівняно з марстацимабом.</p> <p>Порівняння з попередньою плановою профілактикою під час фази спостереження</p> <ul style="list-style-type: none"> • Профілактика марстацимабом продемонструвала не меншу та вищу ефективність (2-стороннє значення $p = 0,0349$) порівняно з плановим профілактичним лікуванням, що вимірювалося за РЧК для лікованих кровотеч. Середній розрахунковий показник РЧК становив 5,09 (95%-й ДІ: 3,40; 6,78) для профілактики марстацимабом під час ФАЛ порівняно із середнім розрахунковим РЧК 7,90 (95%-й ДІ: 5,14; 10,66) для планової профілактики під час ФС, з отриманою розрахунковою різницею РЧК $-2,81$ (95%-й СІ: $-5,42$; $-0,20$). Відсоток зниження РЧК для лікованих кровотеч від початку ФС становив 35,5 (95%-й ДІ: 6,2; 55,7). • Досліджувана популяція характеризувалася тяжким фенотипом кровотечі, включно з високою поширеністю суглобів-мішеней на момент початку дослідження. 56,6 % учасників мІГТ мали один або декілька суглобів-мішеней, а 15,7 % мали 3 або більше суглобів-мішеней на момент початку дослідження, незважаючи на дотримання профілактичної замісної терапії факторами зсідання крові. • Учасники когорти планової профілактики дотримувалися призначеної їм схеми лікування як під час ФС, так і під час ФАЛ. • Ефективність марстацимабу, виміряна за показником РЧК, порівняно з попередньою плановою профілактикою, була загалом однаковою у всіх підгрупах (вікові групи, типи гемофілії, расові групи, етнічні групи та географічний регіон). Марстацимаб також забезпечував стабільний контроль кровотечі за всіх ступенів тяжкості фенотипу кровотечі та за кількістю суглобів-мішеней на вихідному рівні. • Підгрупа пацієнтів із гемофілією В. Верхня межа ДІ для зведень описової статистики різниць РЧК для підгрупи пацієнтів із гемофілією В перевищувала 2,5; однак потрібно зазначити, що розмір вибірки невеликий ($N = 18$), і дослідження не мало достатньої потужності для оцінки не меншої або вищої ефективності в підгрупах.
--	---

⁷ Список заходів щодо гемофілії.

	<ul style="list-style-type: none">○ Підгрупа пацієнтів із гемофілією В продемонструвала подібне до загальної досліджуваної популяції зниження РЧК у відповідь на тривале лікування марстацимабом або протягом других 6 місяців ФАЛ, або після підвищення дози. Усі учасники з гемофілією В завершили ФАЛ.○ Верхня межа ДІ, яка перевищує 2,5, не може бути пояснена таким: вихідними характеристиками тяжкості захворювання, дотриманням призначеного лікування під час ФС або ФАЛ, експозицією, фармакодинамікою або імунологічною відповіддю на лікування марстацимабом.● Збільшення дози до 300 мг 1 р./тиж. (N = 11 учасників із попередньою плановою профілактикою без інгібіторів перед плановою профілактикою) призвело до покращення середнього показника РЧК для учасників під час ФАЛ, що узгоджується з ефективністю схеми лікування, яка дає змогу збільшити дозу.● РЧК учасників протягом других 6 місяців ФАЛ була стабільно нижчою, що узгоджується з покращеною ефективністю марстацимабу під час тривалішого лікування.● Профілактика марстацимабом продемонструвала перевагу та знизила частоту таких явищ порівняно з попереднім профілактичним лікуванням як: кровотечі в суглоби, спонтанні кровотечі, кровотечі в суглобимішені та загальні кровотечі (які потребували та не потребували лікування).● Профілактика марстацимабом продемонструвала не меншу ефективність порівняно з попередньою плановою профілактикою, що вимірювалося за доменом фізичного здоров'я та загальним балом за шкалою Haem-A-QoL. Спостережуваний розмір ефекту вказував на незначний вплив марстацимабу порівняно з плановою профілактикою.● Профілактика марстацимабом продемонструвала не меншу ефективність як за індексним балом за шкалою EQ-5D-5L, так і за балом за шкалою EQ-VAS порівняно з попередньою плановою профілактикою, що свідчить про збереження стану здоров'я пацієнта. Спостережуваний розмір ефекту як за індексним балом за шкалою EQ-5D-5L, так і за балом за шкалою EQ-VAS вказував на незначний вплив марстацимабу порівняно з плановою профілактикою.● Зазначені далі кінцеві точки не враховували в ієрархії тестування, де рівень помилок типу I контролюється в межах кожної статистичної цілі.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Профілактика марстацимабом призвела до порівнянного загального балу за шкалою HHS із попередньою плановою профілактикою. Спостережуваний розмір ефекту вказував на незначний вплив марстацимабу порівняно з плановою профілактикою. ○ Профілактика марстацимабом призвела до чисельного покращення на користь марстацимабу, виміряного за доменом фізичного здоров'я за шкалою Haemo-QoL і загальним балом порівняно з попередньою плановою профілактикою. Спостережуваний розмір ефекту вказував на великий (за доменом фізичного здоров'я) і середній (за загальним балом) вплив марстацимабу порівняно з плановою профілактикою. ○ Профілактика марстацимабом покращила загальне враження пацієнтів про зміни стану здоров'я, оцінені за шкалою PGIC-H, порівняно з попередньою плановою профілактикою. ○ Профілактика марстацимабом була порівнюваною з попередньою плановою профілактикою за самооцінкою функціонального статусу, оцінених за шкалою HAL2/pedHAL, причому марстацимаб мав незначущий (HAL2) і невеликий (pedHAL) вплив порівняно з попередньою профілактикою
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p>Марстацимаб був безпечним і добре переносився без помітних зауважень щодо безпеки під час введення в дозі 300 мг п/ш в якості початкової навантажувальної дози, а потім у дозі 150 мг п/ш 1 р./тиж. в якості планової профілактики для запобігання епізодам кровотеч в учасників віком від 12 років із гемофілією А або В без інгібіторів протягом 12 місяців. Марстацимаб демонструє прийнятний профіль безпеки порівняно зі стандартним лікуванням. В учасників, які отримували марстацимаб під час ФАЛ, не було зареєстровано жодних тромботичних або емболічних ПР.</p> <p>Як у ФС, так і у ФАЛ, більшість ПР, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ), в учасників без інгібіторів із попередньою профілактикою або лікуванням за потреби, були легкого або помірного ступеня тяжкості. Найчастіше спостережуваними ПРВПЛ ($\geq 5\%$) протягом 12-місячної ФАЛ були: пов'язані з COVID-19, свербіж, інфекція верхніх дихальних шляхів, зменшення діапазону рухів суглобів, головний біль і забій. Загальна частота та тяжкість ПРВПЛ</p>

	<p>були загалом подібними у всіх вікових підгрупах (від 12 до < 18 та \geq 18 років).</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодного летального наслідку серед учасників без інгібіторів, а також не було зареєстровано жодних СПР, пов'язаних із тромбоемболією. Одинадцять учасників зазнали СПР під час участі в дослідженні. Серед учасників, які попередньо отримували лікування за потреби, в 1 (2,7 %) учасника була зареєстрована СПР шлункової кровотечі під час ФС, і в жодного учасника не було зареєстровано СПР під час ФАЛ марстацимабом. Серед учасників, які попередньо проходили планову профілактику, в 1 (1,1 %) учасника була зареєстрована СПР гематурії під час скринінгу, у 2 (2,2 %) учасників були зареєстровані СПР езофагіту й оклюзії пристрою під час ФС, а в 7 (8,4 %) учасників були зареєстровані СПР (перфорація барабанної перетинки, біль у грудній клітці, периферичний набряк, тонзиліт, травматичний крововилив, гемартроз, менінгіома, крововилив: по 1 випадку кожного) під час ФАЛ марстацимабом. 1 СПР периферичного набряку ступеня 1 (набряк литки) дослідник вважав пов'язаним із лікуванням.</p> <p>Припинення внаслідок ПР. Припинення фази дослідження внаслідок ПР було зареєстровано в 1 учасника для всіх фаз і груп; 1 учасник із попередньою плановою профілактикою остаточно припинив участь у ФАЛ після потреби хірургічної резекції з приводу СПР менінгіоми, не пов'язаної з лікуванням.</p> <p>Побічні реакції, які становлять особливий інтерес (ПРОІ). У більшій кількості учасників були зареєстровані ПРОІ протягом 12-місячної ФАЛ марстацимабом порівняно з 6-місячною ФС як у групі попередньої профілактики за потреби, так і в групі планової профілактики: 14 (42,4 %) проти 9 (24,3 %) для учасників із попереднім лікуванням за потреби та 46 (55,4 %) проти 15 (16,5 %) для учасників із попереднім профілактичним лікуванням. Серед значущих ПРОІ був COVID-19 (стандартизований запит MedDRA (SMQ)), який виник у 19 (22,9 %) учасників групи попередньої планової профілактики під час ФАЛ порівняно з 3 (3,3 %) учасниками під час ФС. COVID-19 було визначено як ПРІ через його потенціал для збільшення кількості тромботичних явищ. Багато учасників приєдналися до ФАЛ, оскільки на початку 2022 року рівень захворюваності на COVID-19 зростав. Реакції в місці ін'єкції (РМІ) виникли у 2 (6,1 %) і 9 (10,8) учасників під</p>
--	---

	<p>час ФАЛ у групах попереднього лікування за потреби та попередньої профілактики відповідно. РМІ були загалом легкими та короткочасними, і жоден учасник не припинив свою участь у дослідженні через ПР РМІ. Один учасник групи попереднього лікування за потреби з гемороєм в анамнезі зазнав побічних реакцій 2-го (помірного) ступеня у вигляді тромбозу геморою під час ФАЛ, що не призвело до переривання дозування досліджуваного препарату або припинення участі в дослідженні.</p> <p>Непередбачуваних ризиків під час терапії марстацимабом порівняно з відомим профілем безпеки не спостерігалось. Важливо відзначити, що в жодного з учасників дослідження, які отримували профілактичне лікування марстацимабом, не виникло серйозних або тяжких тромбоемболічних явищ. В учасників, яким дозу марстацимабу збільшили до 300 мг 1 р./тиж., не було виявлено жодних сигналів безпеки (збільшення ПРВПЛ та ПРОІ).</p> <p>Загалом клінічні лабораторні параметри, що вказують на кровотечу (наприклад, гемоглобін), та інші лабораторні параметри показали, що в цьому дослідженні не було виявлено клінічно важливих відхилень у лабораторних показниках в учасників без інгібіторів із попереднім лікуванням за потреби або попередньою плановою профілактикою</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p>Це дослідження досягло своєї основної мети — продемонструвати ефективність і безпеку марстацимабу для планової профілактики в учасників віком від 12 до < 75 років із тяжкою формою гемофілії А або В без інгібіторів, що відповідає механізму дії марстацимабу як ТФPI⁸. Марстацимаб продемонстрував вищу ефективність для учасників із попереднім лікуванням за потреби та не меншу й вищу ефективність в учасників із попередньою профілактикою щодо профілактичного лікування учасників із тяжкою формою гемофілії А або В без інгібіторів. Досліджувана популяція характеризувалася тяжким фенотипом кровотечі, включно з високою поширеністю ураження суглобів-мішеней на момент початку дослідження. Марстацимаб був загалом безпечним і добре переносився, з низькою частотою пов'язаних із лікуванням ПРВПЛ, СПР і припинення участі учасників у</p>

⁸ Інгібітор шляху тканинного фактора.

	<p>дослідженні. У когорті учасників без інгібіторів, які проходили профілактику за потреби та планову профілактику, під час лікування марстацимабом не спостерігалось жодних тромботичних явищ. Вік не мав помітного впливу на результати безпеки, що вимірювалися частотою ПРВПЛ, СПР або ПР, що призвели до припинення участі в дослідженні. У більшості учасників спостерігалась низька частота АЛП та НАт, включно з низькими титрами та тимчасовим профілем, без клінічно значущого впливу на експозицію, ефективність чи безпеку марстацимабу.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Тетяна
(П. І. Б.)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите одноступеневе піддослідження марстацімабу в попередньо заповненій шприц-ручці за протоколом дослідження В7841007. В7841007: піддослідження
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	3 06 січня 2022 р. до 25 серпня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Гонконг, Індія, Республіка Корея та Туреччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: близько 20 учасників. Фактична: 23 учасники
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Первинна ціль Оцінити доцільність та реальну ефективність застосування марстацімабу учасником із гемофілією

	<p>або особою, яка здійснює догляд за ним, за допомогою пристрою ПЗШР¹.</p> <p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Описати труднощі, які призвели до невдалих ін'єкцій марстацимабу учасником або особою, яка здійснює догляд за ним, за допомогою пристрою ПЗШР. <p>Підтвердити правильність функціонування ПЗШР із препаратом марстацимаб за допомогою дослідження повернутих пристроїв.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було необов'язкове відкрите одноступене піддослідження для дорослих і підлітків із гемофілією А або В, набраних до відкритого клінічного дослідження В7841007 фази 3, які погодилися взяти участь у піддослідженні. Усі учасники, які відповідали критеріям включення, успішно завершили участь у вихідному дослідженні В7841005 фази 3, де марстацимаб вводили за допомогою попередньо заповненого шприца (ПЗШ). Це піддослідження було проведено на початку лікування марстацимабом у цьому дослідженні, щоб оцінити, чи можуть учасники піддослідження або особи, які здійснюють догляд за ними, ефективно вводити марстацимаб за допомогою пристрою ПЗШР від спонсора. До цього піддослідження планувалося зарахувати та ввести дози близько 20 учасникам дослідження. Учасники підписали згоду на участь у піддослідженні під час візиту вихідного рівня в межах дослідження В7841007 або під час візиту завершення дослідження в межах дослідження В7841005. Учасники піддослідження і надалі дотримувалися всіх основних процедур дослідження.</p> <p>Кількість ін'єкцій та відповідні схеми оцінки під час піддослідження залежали від дози марстацимабу, яку призначили учаснику в дослідженні В7841005: 150 мг підшкірно (п/ш) один раз на тиждень або 300 мг п/ш один раз на тиждень (300 мг = 2 ін'єкції по 150 мг, що вводяться з інтервалом у кілька хвилин у різні ділянки тіла). Учасники (або особи, які здійснюють догляд за ними, якщо застосовно) мали вводити до 6 послідовних щотижневих доз марстацимабу, залежно від переносимості, за допомогою пристрою ПЗШР. Ін'єкції 1, 3 та 6 для учасників, яким призначили 150 мг п/ш, а також ін'єкції 1/2, 5/6 та 11/12 для учасників, яким призначили</p>

¹ Попередньо заповнена шприц-ручка.

	<p>300 мг п/ш, мали бути введені в дослідницькому центрі під наглядом дослідника або призначеного спостерігача. Ці візити були додатковими для учасників піддослідження. Стосовно всіх інших ін'єкцій під час піддослідження, учасники або особи, які здійснюють догляд за ними, мали вводити дозу марстацимабу за допомогою ПЗШР вдома.</p> <p>Оцінювання прийнятності учасником ін'єкцій марстацимабу за допомогою ПЗШР мало бути проведене учасником або особою, яка здійснює догляд за ним (особою, яка вводить вміст ПЗШР), за допомогою IOU² протягом 10 хвилин після кожної ін'єкції ПЗШР під час участі в піддослідженні протягом 6-тижневого періоду піддослідження для всіх учасників, які мали щонайменше 1 спробу введення досліджуваного препарату за допомогою пристрою ПЗШР.</p> <p>Оцінювання можливості застосування учасником ін'єкцій марстацимабу за допомогою ПЗШР мала бути проведена дослідником або призначеним спостерігачем за допомогою IOS³ протягом 10 хвилин після ін'єкції ПЗШР на тижнях 1, 3 та 6 піддослідження під час участі в піддослідженні для всіх учасників, які мали щонайменше 1 спробу введення досліджуваного препарату за допомогою пристрою ПЗШР.</p> <p>Учасники піддослідження мали в належний спосіб зберігати та повертати всі використані ПЗШР та будь-які невикористані ПЗШР з вадами, що потенційно перешкоджають нормальному функціонуванню, для забезпечення оцінки механічної функціональності пристроїв ПЗШР після дослідження.</p> <p>Для всіх учасників піддослідження було зібрано додатковий медичний анамнез, включно з двостороннім інвалідизуючим ураженням кисті або зап'ястя (карпальний тунель, проксимальна/дистальна міжфалангова згинальна контрактура/гіперекстензія, розрив сухожилля, протезування суглоба або зрощення суглобів).</p> <p>Учасники піддослідження, які підписали форму інформованої згоди, але так і не зробили ін'єкції за допомогою ПЗШР в день 1 піддослідження, мали бути замінені, щоб забезпечити розмір вибірки приблизно 20 учасників. Учасників піддослідження, які намагалися зробити ін'єкцію за допомогою ПЗШР у день 1</p>
--	---

² Інструмент оцінки учасником.

³ Інструмент оцінки спостерігачем.

	<p>піддослідження, але не змогли, не замінювали; проте, для доповнення даних про експозицію та ефективність ПЗШР для учасників, які отримали щонайменше одну ін'єкцію за допомогою ПЗШР, мав бути зарахований додатковий учасник.</p> <p>Якщо учасник піддослідження був систематично неспроможним використовувати ПЗШР після надання інструкцій та спостереження, його виключали з піддослідження, і він повертався до використання ПЗШР протягом решти часу своєї участі в основному дослідженні. Після завершення піддослідження всі учасники мали й надалі використовувати ПЗШР до кінця основного дослідження В7841007.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Відповідність учасника критеріям має бути перевірена та задокументована співробітником дослідницької групи з належною кваліфікацією, перш ніж учасника буде включено в піддослідження.</p> <p>Учасники мають відповідати всім наведеним нижче критеріям включення на вихідному рівні, щоб узяти участь у піддослідженні.</p> <p>6. Доказ особисто підписаної та датованої ФІЗ⁴, який свідчить про те, що учасник (або його законний представник) був проінформований про всі відповідні аспекти піддослідження.</p> <p>7. Учасник є активним учасником основного дослідження В7841007.</p> <p>8. Учасник готовий і здатний дотримуватися запланованих візитів, плану лікування та інших процедур піддослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл (ПЗШР 1 мл), для підшкірного введення.</p> <p>Усі учасники піддослідження продовжуватимуть лікування марстацимабом у дозі 150 мг п/ш один раз на тиждень (або 300 мг п/ш один раз на тиждень для учасників, які відповідали вимогам для підвищення дози в дослідженні В7841005). Під час піддослідження досліджуваний препарат буде вводитися за допомогою пристрою ПЗШР, наданого спонсором, який включає стандартний ПЗШ з</p>

⁴ Форма інформованої згоди (документ).

	марстацимабом. Усі ПЗШР призначені для одноразового використання.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	<p>Якщо в учасника виникне гострий епізод кровотечі на будь-якому етапі дослідження, його стан слід стабілізувати. Стан учасника без інгібіторів потрібно стабілізувати за допомогою стандартної гемостатичної схеми лікування, яка може охоплювати FVIII⁵- або FIX⁶-замісну терапію. Стан учасника з інгібіторами має бути стабілізований за допомогою терапії засобом обхідної дії rFVIIa⁷ або PCC⁸, aPCC⁹, FEIBA¹⁰ у зазначений далі спосіб.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В учасників без інгібіторів, у яких під час дослідження виникла проривна кровотеча, що, на думку дослідника або лікаря, вимагає додаткової гемостатичної терапії, окрім профілактики марстацимабом можна застосовувати замісну FVIII- або FIX-терапію в найнижчій ефективній дозі та відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування лікарського засобу. • В учасників з інгібіторами, у яких під час дослідження виникла проривна кровотеча, яка, на думку дослідника або лікаря вимагає додаткової гемостатичної терапії, крім профілактики марстацимабом дозволено застосовувати rFVIIa, PCC, aPCC, FEIBA або BYCLOT (у регіонах, де це можливо). <ul style="list-style-type: none"> ○ FEIBA можна вводити в найнижчій ефективній дозі відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, але не перевищувати 100 одиниць на кг за 24 години. ○ PCC можна вводити в найнижчій ефективній дозі відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ○ aPCC можна вводити в найнижчій ефективній дозі відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ○ rFVIIa можна вводити в найнижчій ефективній дозі, але не перевищувати 90 мкг/кг на дозу та не

⁵ Фактор VIII.

⁶ Фактор IX.

⁷ Рекомбінантний фактор зсідання крові VII, активований тканинним фактором.

⁸ Концентрати протромбінового комплексу.

⁹ Концентрати активованого протромбінового комплексу.

¹⁰ Білок з активністю, що має обхідну дію щодо інгібіторів фактора VIII.

	<p>перевищувати частоту застосування, що становить приблизно що 2 години.</p> <ul style="list-style-type: none">• Якщо учасник отримує лікування за допомогою rFVIIa у дозі > 90 мкг/кг або отримує лікування за допомогою rFVIIa частіше, ніж приблизно кожні 2 години, дослідник має негайно зв'язатися з медичним спостерігачем компанії Pfizer для обговорення цього випадку. На цьому етапі буде ухвалено рішення про те, чи має учасник надалі отримувати марстацимаб, залишатися в дослідженні чи бути виключеним із подальшої участі в дослідженні.<ul style="list-style-type: none">○ Лікування препаратом BYCLOT (у регіонах, де це можливо), відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування лікарського засобу, може бути дозволено лише в таких випадках, коли таке лікування вважається необхідним за медичними показаннями під час невідкладної ситуації:<ul style="list-style-type: none">▪ якщо rFVIIa забезпечує недостатній контроль кровотечі в учасника;▪ за відсутності інших відповідних гемостатичних препаратів;▪ дослідник має розробити план лікування для введення препарату BYCLOT та обговорити його з медичним спостерігачем компанії Pfizer. За необхідності невідкладного лікування препаратом BYCLOT перед можливим контактом зі медичним спостерігачем компанії Pfizer, важливо, щоб лікар якомога швидше зв'язався з медичним спостерігачем;▪ дозвіл на застосування препарату BYCLOT, точна доза та частота застосування мають бути чітко задокументовані у вихідній документації та ІРК¹¹. Це потрібно обговорити з медичним спостерігачем компанії Pfizer; такий дозвіл може передбачати припинення будь-якого подальшого лікування учасника марстацимабом. <p>Призупинення або припинення лікування марстацимабом не є обов'язковим у разі проривної кровотечі, але може розглядатися на розсуд дослідника.</p>
--	---

¹¹ Індивідуальна реєстраційна картка.

	<p>Усі епізоди кровотечі та препарати, які використовуються для лікування цих епізодів кровотечі, мають бути зафіксовані в щоденнику учасника.</p> <p>У випадках коли учасник отримує допомогу у зв'язку з гострою кровотечею від лікаря, який не має на те повноважень, дослідник та медичний спостерігач компанії Pfizer обговорюють і визначають доцільність подальшої участі учасника в дослідженні.</p> <p>Використання гемостатичних препаратів для лікування проривної кровотечі, як конкретно зазначено в цьому розділі, не вважається відхиленням від протоколу.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка ефективності</p> <p>Показник успішності системи доставки (ПУСД) на основі спостережень учасника (фактичного користувача ПЗШР, або учасника, або особи, яка здійснює догляд за ним) та дослідника/призначеного спостерігача за успіхом введення марстацимабу за допомогою ПЗШР.</p> <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Характеристика неуспішних ін'єкцій за допомогою ПЗШР. • Визначення правильності механічної функції повернених ПЗШР за допомогою візуального огляду.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>У цьому піддослідженні не було заплановано жодної спеціальної оцінки безпеки. Реакції в місці ін'єкції були зареєстровані, як зазначено в протоколі основного дослідження B7841007, а всі побічні реакції (ПР) були зареєстровані на відповідних сторінках індивідуальної реєстраційної картки (ІРК) основного дослідження B7841007.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинна кінцева точка піддослідження</p> <p>ПУСД буде визначатися для кожної щотижневої ін'єкції як відсоток учасників або осіб, які здійснюють догляд за ними, які успішно ввели повну дозу марстацимабу за допомогою пристрою ПЗШР протягом відповідного тижня.</p> <p>Успішність доставки ґрунтується на відсутності невдалої ін'єкції, про яку повідомляється за допомогою ІОУ, як описано нижче.</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Запитання 3: «Чи вважаєте Ви, що була введена повна доза?»<ul style="list-style-type: none">○ Відповідь «Ні» свідчить про невдалу ін'єкцію.• Запитання 4: «Чи рухалася жовта смуга на ручці по віконцю, як показано нижче?»<ul style="list-style-type: none">○ Відповідь «Ні» свідчить про невдалу ін'єкцію.• Запитання 5: «Чи виникли у Вас якісь труднощі під час ін'єкції?»<ul style="list-style-type: none">○ Відповідь «Так» із вибраним варіантом складності «Препарат продовжував витікати з ручки після того, як її було видалено зі шкіри» свідчить про невдалу ін'єкцію. <p>Примітка. Відповідь «Так» на запитання 5 з такими вибраними варіантами складності не є ознакою невдалої ін'єкції.</p> <ul style="list-style-type: none">• У мене виникли проблеми зі зняттям ковпачка.• Мені було важко розпочати ін'єкцію.• Я не почув(-ла) другого кліку перед видаленням ручки зі шкіри. <p>За наявності ІОС успішність доставки також буде ґрунтуватися на відсутності невдалої ін'єкції, про яку повідомляється в ІОС, як описано нижче.</p> <ul style="list-style-type: none">• Запитання 2: «Чи успішно користувач самостійно ввів повну дозу препарату без сторонньої допомоги?»<ul style="list-style-type: none">○ Відповідь «Ні» свідчить про невдалу ін'єкцію. <p>Для того щоб уважати ін'єкцію «успішною», доставка всієї дози (тобто: чи вистачає 1×150 мг ПЗШР для дози 150 мг; чи вистачає 2×150 мг ПЗШР для дози 300 мг) має оцінюватися як «успішна» в будь-який момент часу ін'єкції/під час будь-якого візиту в межах піддослідження. Показник ПУСД під час кожного візиту та загалом (тобто сумарний показник за всіма візитами) матиме описовий виклад n (%) і супроводжуватиметься точним 2-стороннім 95%-м довірчим інтервалом (ДІ) з використанням методу Клоппера — Пірсона.</p> <p>Вторинні кінцеві точки піддослідження</p> <ul style="list-style-type: none">• Характеристика невдалих ін'єкцій за допомогою ПЗШР буде описовою та ґрунтуватиметься на індивідуальних відповідях на запитання ІОУ та ІОС. Індивідуальні відповіді на запитання ІОУ/ІОС, які сигналізують про невдалу ін'єкцію, будуть узагальнені
--	---

	<p>під час візиту для ін'єкції за допомогою ПЗШР з використанням підрахунку та відсоткового співвідношення.</p> <ul style="list-style-type: none"> Визначення правильності механічної функції повернених ПЗШР за допомогою візуального огляду буде описано в окремому звіті про механічну функцію. <p>Очікується, що відсоток пацієнтів, виключених із піддослідження, буде мінімальним, оскільки учасники піддослідження перебуватимуть в дослідженні V7841005 більш ніж 12 місяців, до початку піддослідження. Розмір вибірки з 20 учасників дасть змогу описати успішність прогнозованих 120–240 ін'єкцій за допомогою ПЗШР залежно від кількості учасників, які отримають 150 мг (6 ін'єкцій) або 300 мг (12 ін'єкцій). Буде надано список для обґрунтування невдалого застосування ПЗШР, описаного дослідником та учасником.</p> <p>Для ПУСД може бути проведено проміжний аналіз та складено звіт, щоб своєчасно надати дані для подання регуляторним органам. Якщо буде проведено проміжний аналіз, до протоколу відкритого піддослідження чи плану аналізу не вноситиметься жодних змін.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі 23 учасники були чоловіками. Медіанний вік учасників становив 25 років, а індивідуальні значення коливалися від 14 до 44 років. Більшість учасників (19/23; 82,6 %) перебували у віковому діапазоні 18–44 років. Усі 23 учасники були азійської (15/23; 65,2 %) або білої (8/23; 34,8 %) раси.</p> <p>Медіана маси тіла учасника становила 67,0 кг (діапазон: 38,1–99,8 кг), а медіана індексу маси тіла (ІМТ) — 22,4 кг/м² (діапазон: 15,2–35,3 кг/м²). Медіана зросту учасника становила 169,0 см (діапазон: 158,0–178,0 см).</p> <p>З 23 учасників піддослідження, які пройшли лікування, 20 (87,0 %) учасників мали гемофілію А (16 дорослих та 4 підлітки), а 3 (13,0 %) учасники мали гемофілію В (3 дорослих та 0 підлітків). Медіана кількості кровотеч в учасників за останні 6 місяців до початку опорного дослідження V7841005 становила 15; індивідуальні значення коливалися від 0 до 85 кровотеч, причому більшість учасників (21 [91,3 %]) мали 6 або більше кровотеч за останні 6 місяців. У більшості учасників на початку дослідження був 1 або більше суглобів-мішеней.</p>

20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • ПУСД становив 100 % на всіх візитах, за винятком тижня 2, коли ПУСД становив 95,0 %, із загальним ПУСД за всі візити 99,2 %. Загальний ПУСД ґрунтувався на 123 оцінках успішності системи доставки, з яких 122 вважалися успішними. • Огляд 156 використаних ПЗШР, повернутих згідно з графіком введення, підтвердила успішне введення повного вмісту зі шприца для всіх повернутих використаних ПЗШР. • Такі проблеми, зазначені фактичним користувачем ПЗШР (ІОУ), були виявлені під час 1 спроби ін'єкції за допомогою ПЗШР: «мені було важко розпочати ін'єкцію» і «препарат продовжував витікати з ручки після того, як її було видалено зі шкіри». <p>Такі проблеми, зазначені в ІОС, були виявлені під час 2 спроб ін'єкції за допомогою ПЗШР: користувач не зміг успішно самостійно ввести повну дозу препарату без сторонньої та вербальної допомоги, оскільки обидва учасники попросили медичного працівника ввести препарат за них. Така проблема, зазначена в ІОС, була виявлена під час 1 спроби ін'єкції за допомогою ПЗШР: користувач не зміг успішно самостійно ввести повну дозу препарату без вербальної допомоги через потребу в допомозі з кроком 7 «Введення лікарського препарату».</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • П/ш ін'єкції марстацимабу за допомогою пристрою ПЗШР були загалом безпечними та добре переносилися учасниками з гемофілією А або В, які досліджувалися в цьому піддослідженні. • Під час цього піддослідження не було зареєстровано жодних серйозних ПР (СПР), побічних реакцій від пристроїв (ПРП), серйозних побічних реакцій від пристроїв (СППР), летальних наслідків або випадків припинення лікування чи участі в піддослідженні через ПР. • Один учасник повідомив про ПР помилки дозування (помилка видачі препарату: часткова доза, введена під час першої спроби під час відповідного візиту), що відповідає невдалій ін'єкції за допомогою пристрою ПЗШР, зареєстрованій у ІОУ на тижні 2 піддослідження. <p>Під час піддослідження не було зареєстровано жодних реакцій у місці ін'єкції (РМІ) або інших побічних реакцій, що становлять особливий інтерес (ПРОІ).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Спонсор робить висновок, що результати дослідження досягли основної мети дослідження — продемонструвати доцільність і реальну ефективність введення марстацимабу</p>

	<p>учасником із гемофілією або особою, яка здійснює догляд за ним, за допомогою пристрою ПЗШР, наданого спонсором. Учасники піддослідження продемонстрували швидкий ефект навчання використанню ПЗШР, а також було досягнуто 99,2 % ПУСД. Ці результати, разом із даними щодо біоеквівалентності ПЗШ порівняно з ПЗШР, отриманими в дослідженні В7841009, та даними щодо безпеки та ефективності, отриманими в учасників, які застосовували ПЗШР у довгостроковому додатковому дослідженні (ДДД) основного дослідження В7841007, слугуватимуть компонентом даних, які свідчитимуть на користь реєстрації ПЗШР у вигляді лікувального засобу.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Тетяна
(П. І. Б.)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування №6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастрл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите додаткове дослідження для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності профілактики марстацімабом в учасників із тяжкою (активність факторів зсідання крові < 1 %) формою гемофілії А з інгібіторами або без них, або в учасників із помірно тяжкою та тяжкою формою гемофілії В (активність факторів зсідання крові ≤ 2 %) з інгібіторами або без них. В7841007: 2-й проміжний звіт про клінічне дослідження (ЗКД) для когорти без інгібіторів
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 листопада 2021 р. до 10 березня 2023 р. для когорти без інгібіторів
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Хорватія, Франція, Гонконг, Індія, Японія, Республіка Корея, Мексика, Оман, Сербія, Іспанія, Тайвань, Туреччина та США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: близько 145 підлітків і дорослих віком від 12 до < 75 років із тяжкою формою гемофілії А або помірно тяжкою та тяжкою формою гемофілії В з інгібіторами або без

	<p>них. Фактична: загалом у дослідженні взяли участь 88 учасників</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна ціль Визначити безпеку і переносимість тривалого лікування марстацимабом у пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А або помірно тяжкою та тяжкою формою гемофілії В (активність фактора FVIII [FVIII] < 1 % або активність фактора FIX [FIX] ≤ 2 % відповідно) віком від 12 до < 75 років з інгібіторами або без них.</p> <p>Вторинні цілі Оцінити довгострокову ефективність лікування марстацимабом у пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А або помірно тяжкою та тяжкою формою гемофілії В (активність фактора FVIII < 1 % або активність фактора FIX ≤ 2 % відповідно) віком від 12 до < 75 років з інгібіторами або без них. Оцінити вплив марстацимабу на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження В7841007 — це відкрите додаткове дослідження для оцінки довгострокової безпеки, переносимості та ефективності профілактичного лікування марстацимабом в учасників, які успішно завершили дослідження В7841005 фази 3. До цього дослідженні планувалося залучити близько 145 підлітків і дорослих учасників віком від 12 до < 75 років із тяжкою формою гемофілії А або помірно тяжкою та тяжкою формою гемофілії В (визначеною як активність фактора FVIII < 1 % або активність фактора FIX ≤ 2 % відповідно) з інгібіторами або без них. Протягом цього дослідження вони мали отримувати профілактичне лікування марстацимабом один раз на тиждень (визначене як заплановане лікування за допомогою підшкірної (п/ш) ін'єкції марстацимабу) у дозі, встановленій під час участі в дослідженні В7841005. Схема дозування марстацимабу становить 150 мг п/ш один раз на тиждень. Окремим учасникам, які відповідають визначеним протоколом критеріям підвищення дози на підставі проривної кровотечі в межах цього протоколу або під час участі в попередньому протоколі (дослідження В7841005), доза може бути збільшена до 300 мг п/ш один раз на тиждень. Дослідження триватиме доти, доки марстацимаб не стане комерційно доступним у кожній відповідній країні або доки учасники не завершать 7 років участі в дослідженні В7841007, залежно від того, що станеться раніше. Отже, тривалість для кожного учасника дослідження буде змінною. Крім того, комерційна доступність, імовірно, відрізнятиметься в кожній відповідній країні між досліджуваними популяціями з початковими схваленнями</p>

	<p>для підлітків/дорослих віком від 12 до < 75 років, а також для дітей віком від 1 до < 12 років. Очікується, що глобальна комерціалізація марстацимабу буде завершена у 2030 році, тому останній візит останнього учасника в межах цього дослідження очікується не пізніше 2030 року.</p> <p>Усім учасникам було надано попередньо заповнену шприц-ручку (ПЗШР) для введення марстацимабу в межах дослідження. Використання попередньо заповненого шприца (ПЗШ) було дозволено на розсуд дослідника тим учасникам, які мали труднощі з уведенням препарату за допомогою ПЗШР. Крім того, учасникам було надано ПЗШ для використання в цьому дослідженні в країнах, де очікується, що ПЗШ буде єдиною комерційно доступною формою.</p> <p><i>Крім того, у додатковому відкритому піддослідженні з однією групою, де використовували ПЗШР, взяли участь 23 учасники, які перейшли з дослідження V7841005 та погодилися взяти участь у піддослідженні. Це піддослідження було проведено на початку лікування марстацимабом у цьому дослідженні з первинною ціллю оцінити доцільність і реальну ефективність введення марстацимабу за допомогою пристрою ПЗШР учасниками піддослідження або особами, які здійснюють догляд за ними, а також вторинною ціллю описати труднощі, що призвели до невдалих ін'єкцій, та підтвердити належність роботи ПЗШР за допомогою огляду повернутих пристроїв¹.</i></p> <p>Примітка. Спонсор забезпечить надходження марстацимабу протягом усього періоду дослідження. Інші препарати для лікування гемофілії (наприклад, препарати замісної терапії у вигляді факторів; засоби обхідної дії) надаватися не будуть. З огляду на можливу тривалість дослідження в деяких країнах, зрозуміло, що сторонні препарати, які використовуються для лікування проривних кровотеч, можуть змінюватися. Для забезпечення безпеки учасника будь-які запропоновані зміни до списку сторонніх препаратів для лікування гемофілії вимагатимуть обговорення й узгодження з медичним спостерігачем компанії Pfizer. Учасники зможуть отримувати сторонні препарати у звичайний спосіб.</p> <p>У короткому огляді ЗКД представлено проміжний аналіз, який охоплює когорту без інгібіторів</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти можуть взяти участь у дослідженні, лише якщо вони відповідають усім переліченим нижче критеріям.</p> <p>Вік і стать</p>

¹ Це піддослідження описано в окремій формі додатку 30.

	<p>1. Учасники, які продовжують лікування, перейшовши з дослідження В7841005, мають відповідати віковим критеріям дослідження В7841005.</p> <p>Тип учасників і характеристики захворювання</p> <p>2. Учасники, які мають намір та здатні дотримуватися графіка всіх запланованих візитів, плану лікування, лабораторних аналізів та інших процедур дослідження.</p> <p>Маса тіла</p> <p>3. Маса тіла всіх учасників має бути не менше 35 кг.</p> <p>Інформована згода повнолітньої та неповнолітньої особи</p> <p>4. Дослідник або особа, призначена дослідником, має отримати письмову/електронно підписану інформовану згоду повнолітньої чи неповнолітньої особи від кожного учасника дослідження або його законного опікуна, а також згоду самого учасника, якщо застосовно, перед проведенням будь-якої діяльності, пов'язаної з дослідженням. Усі законні опікуни мають бути в повній мірі проінформовані, а учасники, зі свого боку, мають бути проінформовані в максимально можливому обсязі, про дослідження мовою та термінами, які вони здатні зрозуміти. Дослідник збереже оригінал підписаного документа про згоду повнолітньої/неповнолітньої особи кожного учасника.</p> <p>Інші критерії включення</p> <p>5. Учасники, які успішно завершили участь у дослідженні В7841005, визначені як такі, що не потребували «дострокового припинення» участі в дослідженні В7841005.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл (ПЗШР 1 мл), для підшкірного введення.</p> <p>Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл (ПЗШ 1 мл) для підшкірного введення.</p> <p>Досліджуваний препарат — марстацимаб (PF-06741086) — вводили щоразу в формі разової п/ш ін'єкції 150 мг через ПЗШ або (якщо учасник не потребував дози 300 мг, робили 2 ін'єкції по 1 мл).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовно. Це було одногрупове дослідження.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Якщо в учасника виникне гострий епізод кровотечі на будь-якому етапі дослідження, його стан слід стабілізувати. Стан учасника без інгібіторів слід стабілізувати за допомогою стандартної гемостатичної схеми лікування, яка може включати FVIII- або FIX-замісну терапію.</p> <p>Учасникам без інгібіторів, у яких під час дослідження виникає проривна кровотеча, яка, на думку дослідника або лікаря, потребує додаткової гемостатичної терапії, окрім профілактики марстацимабом, можна вводити FVIII- або FIX-замісні препарати в найнижчій ефективній дозі та</p>

	відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка оцінки ефективності Відсутня, оскільки первинна ефективність стосується безпеки.</p> <p>Вторинні кінцеві точки Зазначені далі кінцеві точки оцінки ефективності будуть реєструватися для кожного року участі (рік 1, рік 2 тощо). Річна частота епізодів кровотеч, які потребували лікування. Частота крововиливів у суглоби. Частота спонтанних кровотеч. Частота крововиливів у суглоби-мішені. Частота загальної кількості кровотеч (які потребували та не потребували лікування). Зміна в суглобах, виміряна за шкалою здоров'я суглобів за гемофілії (Hemophilia Joint Health Score, HJHS). Кількість уражених суглобів-мішеней. Загальне споживання фактора зсідання крові або препарату обхідної дії. Опитувальник якості життя за гемофілії для дорослих (Haem-AQoL) (≥ 17 років)/Опитувальник якості життя за гемофілії для дітей (Haemo-QoL) (підлітки віком від 12 до < 17 років). Вимірювання корисності для здоров'я (Euro-Qol-5 Dimensions 5 Level [EQ-5D-5L]).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції (ПР) та серйозні побічні реакції (СПР). Частота та тяжкість тромботичних явищ. Частота та тяжкість тромботичної мікроангіопатії. Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція/коагулопатія споживання. Імуногенність (частота вироблення антитіл до лікарського препарату (АЛП)) та клінічно значущих персистуючих нейтралізуючих антитіл (НАт) до марстацимабу). Частота та тяжкість реакції в місці ін'єкції. Зміни основних показників життєдіяльності. Частота клінічно значущих відхилень від норми результатів лабораторних аналізів. Частота тяжкої гіперчутливості й анафілактичних реакцій.</p>
18. Статистичні методи	Оцінка формальних гіпотез не проводитиметься. Оскільки дослідження В7841007 є довгостроковим відкритим додатковим дослідженням для забезпечення додаткового спостереження після лікування в дослідженні В7841005, тривалість спостереження буде змінюватися залежно від комерційної доступності препарату у відповідних країнах. Первинною ціллю є визначення безпеки та переносимості тривалого лікування марстацимабом у пацієнтів із тяжкою

	<p>формою гемофілії А або помірно тяжкою та тяжкою формою гемофілії В (активність фактора FVIII < 1 % або активність фактора FIX ≤ 2 % відповідно) віком від 12 до < 75 років з інгібіторами або без них.</p> <p>Безпека буде узагальнена за допомогою методів описової статистики в учасників, які отримали щонайменше 1 дозу марстацимабу. Для ПР та СПР до аналізу будуть включені всі дані, зібрані під час або після отримання інформованої згоди, незалежно від застосування препаратів невідкладної терапії, модифікації дози та (або) профілактичного лікування перед медичними/стоматологічними процедурами (плюс 72 години).</p> <p>Для всіх інших кінцевих точок оцінки безпеки всі дані, зібрані під час або після отримання інформованої згоди, будуть включені до аналізу, незалежно від застосування препаратів невідкладної терапії, модифікації дози та (або) профілактичного лікування перед медичними/стоматологічними процедурами.</p> <p>Зведена інформація щодо вторинних кінцевих точок, пов'язаних з кровотечею та інфузією, включатиме дані, незалежно від застосування препаратів невідкладної терапії або модифікації дози; однак спостереження після припинення лікування, якщо вони були зібрані, або під час профілактичного лікування перед медичними/стоматологічними процедурами (плюс 72 години) включені не будуть.</p> <p>Зведена інформація щодо вторинних кінцевих точок оцінки якості життя, а також змін у суглобах, виміряних за шкалою HHS, включатиме дані, незалежно від застосування препаратів невідкладної терапії або модифікації дози; однак, спостереження після припинення лікування, якщо вони були зібрані, включені не будуть.</p> <p>Відсутні дані не будуть враховані.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Когорта без інгібіторів (проміжна 2)</p> <p>За винятком маси тіла, зросту та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), вся демографічна інформація була отримана під час скринінгу вихідного дослідження B7841005.</p> <p>Це дослідження було проведене за участю дорослих і підлітків (усі учасники віком від ≥ 12 до < 75 років), переважно білих (43/87; 49,4 %) та азіатів (42/87; 48,3%). Був 1 чорношкірий/афроамериканець (1/87; 1,1 %). Про расу 1 учасника не повідомлялося. Більшість учасників були з Азії (39/87; 44,8 %) та Європи (30/87; 34,5 %). Вік визначався як вік на момент надання інформованої згоди під час участі у вихідному дослідженні (B7841005).</p>

	<p>Загалом серед учасників без інгібіторів у дослідженні В7841007:</p> <p>67 (77,0 %) учасників мали гемофілію А, а 20 (23,0 %) — гемофілію В;</p> <p>73 (83,9 %) учасників були дорослими віком від ≥ 18 до < 75 років, а 14 (16,1 %) — підлітками (від ≥ 12 до < 18 років);</p> <p>28 (48,3 %) учасників із попередньою профілактикою не мали уражених суглобів-мішеней на вихідному рівні, тоді як усі 29 (100 %) учасників з попереднім лікуванням за потреби мали 1 або більше уражених суглобів-мішеней на вихідному рівні.</p> <p>Усі 87 учасників були чоловічої статі, середній вік яких становив 29,0 років, а індивідуальні значення коливалися від 13,0 до 66,0 років. Більшість учасників (54/87, 62,1 %) перебували у віковому діапазоні 18–44 років.</p> <p>Медіана маси тіла учасника становила 70,4 кг (діапазон: 39,0–128,8 кг), а медіана ІМТ учасника становила 23,8 кг/м² (діапазон: 15,6–38,9 кг/м²). Медіана зросту учасника становила 172,0 см (діапазон: 156,3–193,0 см).</p> <p>Більшість учасників (68; 78,2 %) мали нормальну функцію нирок (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м²), тоді як 14 (16,1 %) мали легке порушення функції нирок (рШКФ від ≥ 60 до < 90 мл/хв/1,73 м²), і жоден не мав помірного порушення функції нирок (рШКФ від 30 до < 60 мл/хв/1,73 м²).</p>
20. Результати ефективності	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p><i>РЧК² для кровотеч, які потребували лікування</i></p> <p>Довготривала ефективність марстацимабу, який застосовували понад 12 місяців у вихідному дослідженні В7841005 та додатково приблизно до 16 місяців в учасників без інгібіторів, за показником РЧК кровотеч, які потребували лікування, зберігалася і в цьому довготривалому додатковому дослідженні.</p> <p>Загалом середній розрахунковий показник РЧК кровотеч, які потребували лікування, на основі моделі становив 2,79, а 95%-й ДІ становив (1,90; 4,10).</p> <p>Для групи попереднього лікування за потреби середній розрахунковий показник РЧК кровотеч, які потребували лікування, на основі моделі становив 3,86, а 95%-й ДІ становив (2,03; 7,37). Для групи попередньої профілактики розрахунковий показник РЧК кровотеч, які потребували лікування, становив 2,28, а 95%-й ДІ становив (1,41; 3,68).</p> <p>Загалом у 49 з 87 учасників не було жодних кровотеч протягом періоду лікування, який коливався від 34,0 до 483,0 дня, із медіаною експозиції 193,0 дня. За період</p>

² Річна частота кровотеч.

	<p>лікування в групі попереднього лікування за потреби у 13 з 29 учасників не було жодних кровотеч, а в групі попередньої профілактики жодних кровотеч не було в 36 із 58 учасників.</p> <p><i>Частота крововиливів у суглоби</i></p> <p>Довгострокова ефективність марстацимабу в учасників без інгібіторів, що вимірювалася за частотою крововиливів у суглоби, понад 12 місяців у вихідному дослідженні V7841005 та додатково приблизно до 16 місяців зберігалася і в довгостроковому ВПД³ V7841007.</p> <p>Загальна середня оцінка річної частоти кровотеч у суглоби, заснована на моделі, становила 1,89 (95%-й ДІ: 1,30; 2,75), а для групи попереднього лікування за потреби та групи попередньої профілактики — 1,87 (95%-й ДІ: 1,07; 3,26) та 1,88 (95%-й ДІ: 1,14; 3,08) відповідно.</p> <p><i>Частота спонтанних кровотеч</i></p> <p>Довгострокова ефективність марстацимабу в учасників без інгібіторів, що вимірювалася за частотою спонтанних кровотеч, понад 12 місяців у вихідному дослідженні V7841005 та додатково приблизно до 16 місяців зберігалася і в довгостроковому ВПД V7841007.</p> <p>Загальна середня оцінка річної частоти спонтанних кровотеч, заснована на моделі, становила 1,91 (95%-й ДІ: 1,26; 2,90), а для групи попереднього лікування за потреби та групи попередньої профілактики — 2,54 (95%-й ДІ: 1,22; 5,29) та 1,63 (95%-й ДІ: 0,97; 2,73) відповідно.</p> <p><i>Частота крововиливів у суглоби-мішені</i></p> <p>Довгострокова ефективність марстацимабу в учасників без інгібіторів, що вимірювалася за частотою крововиливів у суглоби-мішені, понад 12 місяців у вихідному дослідженні V7841005 та додатково приблизно до 16 місяців зберігалася і в довгостроковому ВПД V7841007.</p> <p>Загальна середня оцінка річної частоти кровотеч у суглоби-мішені, заснована на моделі, становила 0,94 (95%-й ДІ: 0,54; 1,63), а для групи попереднього лікування за потреби та групи попередньої профілактики — 0,90 (95%-й ДІ: 0,51; 1,58) та 0,91 (95%-й ДІ: 0,36; 2,27) відповідно.</p> <p><i>Частота загальної кількості кровотеч (які потребували та не потребували лікування)</i></p> <p>Довгострокова ефективність марстацимабу в учасників без інгібіторів понад 12 місяців у вихідному дослідженні V7841005 та додатково приблизно до 16 місяців, що вимірювалася за частотою загальної кількості кровотеч (які потребували та не потребували лікування), зберігалася і в</p>
--	---

³ Відкрите продовжене дослідження.

	<p>довгостроковому ВПД В7841007.</p> <p>Загальна середня оцінка річної частоти загальної кількості кровотеч (які потребували та не потребували лікування), заснована на моделі, становила 3,60 (95%-й ДІ: 2,57; 5,04), а для групи попереднього лікування за потреби та групи попередньої профілактики — 5,10 (95%-й ДІ: 3,26; 8,00) та 2,73 (95%-й ДІ: 1,70; 4,39) відповідно.</p> <p>Марстацимаб також зберігав ефект лікування, що вимірювався додатковими кінцевими точками оцінки ефективності та показниками якості життя, пов'язаними зі здоров'ям, включно зі сферою фізичного здоров'я та загальним балом за шкалами Наем-А-QoL та Наемо-QoL; індексом EQ-5D-5L та балами за візуальною аналоговою шкалою EuroQol Visual Analogue (EQ-VAS), а також оцінкою за шкалою HJHS.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p><i>Короткий огляд побічних реакцій</i></p> <p>Не було виявлено жодних побічних реакцій, що становлять особливий інтерес (ПРОІ) тромбоемболічної, тромботичної мікроангіопатії або дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії. Не було зареєстровано жодного летального наслідку або випадків припинення лікування чи участі в дослідженні через ПР. Було зареєстровано 2 СПР, жодна з яких не була пов'язаною з лікуванням. Більшість ПРВПЛ були легкими за тяжкістю; було зареєстровано одну ПР ступеня 2, пов'язану з лікуванням, — реакція в місці ін'єкції (РМІ).</p> <p><i>Частота ПРВПЛ за системно-органним класом (СОК), переважним терміном (ПТ) і ступенем тяжкості</i></p> <p>Двадцять п'ять учасників (28,7 %) повідомили про ПРВПЛ. Більшість ПРВПЛ з усіх причин загалом (21 з 25 учасників із будь-якою побічною реакцією, 24,1 %) були 1-го ступеня тяжкості.</p> <p>Загалом найчастіше реєстрованою ПРВПЛ з усіх причин був назофарингіт (4 учасники, 4,6 %).</p> <p>Іншими часто реєстрованими ПРВПЛ були інфекція COVID-19 та РМІ, які спостерігалися у 3 учасників (по 3,4 %), по одній на кожного.</p> <p><i>Частота ПРВПЛ за підгрупами</i></p> <p>Частота ПРВПЛ була загалом однаковою в усіх вікових підгрупах (від 12 до < 18 років проти від 18 до < 75 років). У жодній з вікових груп непередбачених ризиків виявлено не було.</p> <p>Чотири учасники (28,6 %) у віковій групі від 12 до < 18 років та 21 учасник (28,8 %) у віковій групі від 18 до < 75 років повідомили про побічну реакцію.</p> <p><i>ПР, пов'язані з лікуванням</i></p>

	<p>ПР, пов'язані з лікуванням, були нечастими, про них повідомлялось у 3 учасників.</p> <p>Єдиною зареєстрованою ПР, пов'язаною з лікуванням, були 4 випадки РМІ (3 учасники, 3,4 %). Три випадки РМІ були 1-го ступеня тяжкості (2 учасники, 2,3 %), а один випадок РМІ був 2-го ступеня тяжкості (1 учасник, 1,1 %).</p> <p><i>Частота ПР в учасників зі збільшенням дози</i></p> <p>Станом на 10 березня 2023 року, дозу 4 учасників було збільшено зі 150 мг один раз на тиждень до 300 мг 1 р./тиж.⁴ під час дослідження В7841007. Десятьом учасникам раніше було збільшено дозу до 300 мг один раз на тиждень у вихідному дослідженні В7841005, а потім вони продовжили застосування дози 300 мг один раз на тиждень у дослідженні В7841007. Середній час експозиції становив 149,3 дня (SD: 125,90), а медіана експозиції становила 98,0 днів під час застосування марстацимабу 300 мг один раз на тиждень. Під час дослідження В7841007 у 14 учасників, які застосовували марстацимаб у дозі 300 мг п/ш, при підвищенні дози марстацимабу зі 150 мг до 300 мг повідомлялося про такі ПРВЛ.</p> <p>У жодного учасника не спостерігалось жодної СПР або ПР, яка би призвела до припинення застосування досліджуваного препарату.</p> <p>В 1 учасника була зареєстрована 1 ПР, пов'язана з лікуванням, легкого ступеня тяжкості (ступінь 1) — РС.</p> <p>У 2 учасників як ПР (не пов'язана з лікуванням) була зареєстрована інфекція COVID-19.</p> <p>В 1 учасника як ПР (не пов'язана з лікуванням) було зареєстровано назофарингіт/застуду.</p> <p><i>Летальні наслідки (жодних)</i></p> <p>Серед учасників цього дослідження летальних наслідків не було.</p> <p><i>Серйозні побічні реакції</i></p> <p>Загалом спостерігалася низька частота СПР, і жодна з них не була пов'язана з лікуванням.</p> <p>Загальна частота СПР з усіх причин протягом дослідження становила 2,3 % (2 учасники). В одного учасника був забій голови, а ще в одного — гемартроз стегна. Обидві СПР зникли, і учасники продовжили лікування марстацимабом. Дослідник не вважав жодну з цих СПР пов'язаною з лікуванням.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Когорта без інгібіторів</p> <p>Марстацимаб був безпечним і добре переносився, з низькою частотою ПРВПЛ, СПР, припинення застосування препарату учасниками, з відсутністю СПР, пов'язаних з лікуванням, та</p>

⁴ Один раз на тиждень.

	<p>тромбоемболічних, тромботичних мікроангіопатій або явищ дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії. Був зафіксований один випадок позитивного результату на АЛП, але не на НАт, що не вплинуло на безпеку.</p> <p>Показники кровотеч, зареєстровані в цьому дослідженні протягом додаткових 16 місяців спостереження, відповідали тим, що спостерігалися протягом перших 12 місяців лікування в межах вихідного дослідження V7841005. Довготривала профілактика марстацимабом підтримувала ефективність для учасників без інгібіторів як із попередньою профілактикою, так і з лікуванням за потреби, що вимірювалася за РЧК кровотеч, які потребували лікування; частотою спонтанних кровотеч, крововиливів у суглоби, загальних кровотеч, крововиливів у суглоби-мішені; шкалою HJHS; загальним споживанням факторів зсідання крові; Наем-А-QoL/Наем-QoL, D... 35L.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Signed by:



Тетяна
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуриг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження фази 1, що складається із 4 періодів і 2 послідовностей, для оцінки біоеквівалентності попередньо заповненого шприца та попередньо заповненої шприц-ручки з марстацимабом (PF-06741086) після підшкірного введення здоровим добровольцям чоловічої статі. V7841009
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 30 березня 2021 р. Дата останнього візиту останнього учасника: 22 листопада 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Запланована. Планувалося, що в дослідження буде набрано близько 38 учасників (по 19 учасників на кожен послідовність), щоб мати приблизно 34 придатних для оцінки учасників.

	<p>Фактична. У дослідження було набрано 22 учасники. Одинадцять (11) учасників отримували досліджуваний препарат протягом усіх 4 періодів, і 1 із них вибув із дослідження на етапі подальшого спостереження. Десять (45,5 %) учасників завершили участь в дослідженні.</p>															
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна ціль</p> <p>Порівняти фармакокінетику (ФК) разової дози марстацимабу (300 мг), що вводиться підшкірно за допомогою ПЗШР¹, з ФК разової дози марстацимабу (300 мг), що вводиться підшкірно за допомогою ПЗШ², у здорових добровольців чоловічої статі.</p> <p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити повний ФК-профіль марстацимабу, що вводиться підшкірно за допомогою пристрою ПЗШР та пристрою ПЗШ. <p>Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність марстацимабу, що вводиться підшкірно за допомогою пристрою ПЗШР і пристрою ПЗШ.</p>															
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите рандомізоване перехресне дослідження фази 1, що складалося з 4 періодів і 2 послідовностей, з повністю повторюваним дизайном за участю здорових добровольців чоловічої статі. Учасникам дослідження вводили разову дозу 300 мг марстацимабу п/ш (у формі 2 разових ін'єкцій по 150 мг).</p> <p>Планувалося залучити близько 38 учасників (по 19 учасників на кожну послідовність), щоб мати приблизно 34 учасники, яких можна було б оцінити. Учасники були рандомізовані до однієї з послідовностей лікування, описаних у таблиці 1.</p> <p>Таблиця 1. Дизайн дослідження та методи лікування</p> <table border="1" data-bbox="632 1599 1461 1839"> <thead> <tr> <th>Послідовність лікування</th> <th>Період 1</th> <th>Період 2</th> <th>Період 3</th> <th>Період 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n = 19)</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>2 (n = 19)</td> <td>B</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> </tbody> </table>	Послідовність лікування	Період 1	Період 2	Період 3	Період 4	1 (n = 19)	A	B	A	B	2 (n = 19)	B	A	B	A
Послідовність лікування	Період 1	Період 2	Період 3	Період 4												
1 (n = 19)	A	B	A	B												
2 (n = 19)	B	A	B	A												

¹ Попередньо заповнена шприц-ручка.

² Попередньо заповнений шприц.

	<p>Джерело: додаток 16.1.1, розділ 4.1 Протоколу.</p> <p>Лікування А (досліджуваний пристрій): пристрій ПЗШР для введення марстацимабу (300 мг).</p> <p>Лікування В (пристрій порівняння): пристрій ПЗШ для введення марстацимабу (300 мг)</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Учасники можуть взяти участь у дослідженні, лише якщо вони відповідають усім переліченим нижче критеріям.</p> <p><i>Вік і стать</i></p> <p>1. Учасники чоловічої статі мають бути віком від 18 до 55 років включно на момент підписання ФІЗ³.</p> <p><i>Тип учасників і характеристики захворювання</i></p> <p>2. Учасники чоловічої статі, які є абсолютно здоровими за результатами медичного обстеження, що включає збирання докладного анамнезу, повне фізикальне обстеження, оцінку основних показників життєдіяльності, зокрема вимірювання артеріального тиску, температури тіла та частоти пульсу, клініко-лабораторні аналізи та стандартну ЕКГ у 12 відведеннях.</p> <p>3. Учасники, які мають намір та здатні дотримуватися графіка всіх запланованих візитів, плану лікування, лабораторних аналізів, способу життя та інших процедур дослідження.</p> <p><i>Маса тіла</i></p> <p>4. ІМТ від 17,5 до 30,5 кг/м²; загальна маса тіла \geq 50 кг.</p> <p><i>Інформована згода</i></p> <p>5. Здатні надати підписану інформовану згоду.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл (ПЗШР 1 мл).</p> <p>У цьому дослідженні використовувався марстацимаб, який вводили за допомогою пристрою ПЗШ або ПЗШР. Учасники перебували у відділенні клінічних досліджень (ВКД) до 4 днів протягом кожного з 4 періодів. У день 1 кожного періоду після стандартизованого сніданку учасники отримували призначений їм досліджуваний препарат, починаючи приблизно з 08:00 (\pm 2 години). Навчений персонал дослідницького центру вводив досліджуваний препарат у вигляді п/ш ін'єкції в живіт. Разову дозу 300 мг вводили у вигляді двох ін'єкцій по 150 мг кожна. Місця ін'єкцій реєстрували. Введення дози в кожному з 4 періодів чергувалося у верхню та нижню половини живота. Для кожного окремого введення обидві ін'єкції по 150 мг вводили в одну й ту саму половину, тобто</p>

³ Форма інформованої згоди (документ).

	або верхню, або нижню половину живота, з лівого та правого боків.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл (ПЗШ 1 мл). Для підшкірного введення
15. Супутня терапія	Обмежене використання безрецептурних препаратів, які, як вважається, не впливають на безпеку учасника або загальні результати дослідження, може бути дозволено в індивідуальному порядку після схвалення спонсором. Ацетамінофен/парацетамол можна застосовувати в дозах ≤ 1 г/день.
16. Критерії оцінки ефективності	Жодного: це дослідження проводилося за участю учасників, які були практично здоровими.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність марстацимабу, що вводиться підшкірно за допомогою пристрою ПЗШР і пристрою ПЗШ.
18. Статистичні методи	<i>Статистичні гіпотези</i> $H_{0A}: \mu_T - \mu_R < \theta_L$ $H_{1A}: \mu_T - \mu_R \geq \theta_L$ $H_{0B}: \mu_T - \mu_R > \theta_U$ $H_{1B}: \mu_T - \mu_R \leq \theta_U$ Дві односторонні гіпотези будуть перевірені на рівнях значущості $\alpha = 0,05$ для логарифмічно перетворених AUC_{inf} та C_{max} за допомогою побудови 90%-го ДІ для співвідношення між геометричними середніми досліджуваного пристрою та пристрою порівняння. Біоеквівалентність досліджуваного пристрою порівняння вважатиметься встановленою, якщо 90%-й ДІ для співвідношень (виражених у відсотках) скоригованих геометричних середніх для AUC_{inf} та C_{max} потрапляють у діапазон прийнятності від 80 до 125 %. Однак межі інтервалу прийнятності можуть бути розширені на основі методології масштабованої біоеквівалентності, яка буде детально описана в Плані статистичного аналізу
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі 22 учасники були здоровими добровольцями чоловічої статі, і більшість із них були білими (95,5 %). Медіана віку (діапазон) учасників становила 42 (21, 55) роки, а медіана

	індексу маси тіла (ІМТ) (діапазон) — 24,80 (18,80, 30,10) кг/м ²
20. Результати ефективності	Жодного: це дослідження проводилося за участю учасників, які були практично здоровими.
21. Результати безпеки	<p>З 19 учасників, які отримували марстацимаб за допомогою ПЗШР, у 17 учасників було зареєстровано 60 ПР з усіх причин. З них 41 ПР, які були зареєстровані у 14 учасників, була визначена дослідником як пов'язана з лікуванням, включно з 1 серйозною побічною реакцією (СПР), що виникла під час лікування, — тромбоемболією легеневої артерії, яка була зареєстрована в 1 учасника. Ця СПР була тяжкою та призвела до переривання застосування препарату. Учасника було остаточно виключено з дослідження через СПР.</p> <p>З 18 учасників, які отримували марстацимаб за допомогою ПЗШ, у 15 учасників було зареєстровано 52 ПР з усіх причин. З них 32 ПР, які були зареєстровані у 13 учасників, були визначені дослідником як пов'язані з лікуванням. У цій групі не було зареєстровано жодної СПР, яка виникла під час лікування. Жоден з учасників, які використовували ПЗШ, не припинив участь у дослідженні через ПР.</p> <p>Не було зареєстровано жодного летального випадку чи помилки в дозуванні.</p> <p>Кількість учасників з лабораторними відхиленнями (16 [84,2 %] учасників із групи ПЗШР проти 8 [44,4 %] учасників із групи ПЗШ) була загалом подібною в обох періодах.</p> <p>У цьому дослідженні не спостерігалось клінічно значущих змін у вимірюваннях життєво важливих показників, електрокардіограмах (ЕКГ) або інших спостереженнях, пов'язаних із безпекою.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>ФК</p> <ul style="list-style-type: none"> Співвідношення досліджуваного пристрою/пристрою порівняння для скоригованих геометричних середніх значень AUC_{last} та C_{max} становили 107,50 % (95,20 %, 121,39 %) і 104,07 % (93,70 %, 115,60 %) відповідно. 90%-ві ДІ повністю перебували в межах попередньо визначеного діапазону прийнятності (80 %, 125 %) для біоеквівалентності, що вказує на те, що 300 мг марстацимабу, введеного підшкірно за допомогою

	<p>пристрою ПЗШР, є біоеквівалентним тій самій дозі, що введена за допомогою пристрою (порівняння) ПЗШ.</p> <p><i>Безпека</i></p> <p>Марстацимаб добре переносився та був безпечним у більшості учасників після застосування разової дози 300 мг марстацимабу, введеної підшкірно за допомогою пристроїв ПЗШР і ПЗШ. Виявлення тромбоемболії легеневої артерії в 1 учасника суттєво змінило характеристику цього ризику в здорових добровольців. У результаті цього застосування марстацимабу було припинено для всіх учасників, а дослідження завершилося, проте цілі дослідження були досягнуті. Загалом марстацимаб залишається сприятливим для пацієнтів із гемофілією А або гемофілією В та підтримує продовження програми розроблення пр...</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Тел. _____ ко
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гімпазві розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870 Бельгія Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз Анлімітед Компані, Гренж Кастл Бізнес Парк Нангор Роуд, Дублін 22, D22 V8F8, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однорупове, відкрите, нерандомізоване, неконтрольоване багаточентрове дослідження фази 1 для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та переносимості разової підшкірної дози PF-06741086 у дорослих китайських учасників із тяжкою формою гемофілії. V7841010
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 16 квітня 2021 р. Дата останнього візиту останнього учасника: 10 серпня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6. Фактична: 6
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль • Визначити безпеку і переносимість разової підшкірної (п/ш) дози марстацимабу, що вводиться дорослим

	<p>китайським учасникам із тяжкою формою гемофілії А або В із наявністю або відсутністю інгібіторів.</p> <p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль разової п/ш дози марстацимабу. • Охарактеризувати фармакодинамічний (ФД) профіль разової п/ш дози марстацимабу. <p>Охарактеризувати імуногенність разової п/ш дози марстацимабу.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одногрупове відкрите нерандомізоване неконтрольоване багатоцентрове дослідження фази 1 за участю 6 дорослих китайських учасників віком від 18 до < 75 років із тяжкою формою гемофілії А або В (визначеною як активність фактора VIII [FVIII] або фактора IX [FIX] < 1 % відповідно), із наявністю або відсутністю інгібіторів. Це дослідження мало на меті оцінити безпеку і переносимість, ФК, ФД та імуногенність разової п/ш дози марстацимабу 300 мг.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти можуть взяти участь у дослідженні, лише якщо вони відповідають усім переліченим нижче критеріям.</p> <p>Вік, стать і маса тіла</p> <p>1. Учасник мав бути чоловічої статі віком від 18 до < 75 років із мінімальною масою тіла 30 кг на момент підписання інформованої згоди.</p> <p>Тип учасників і характеристики захворювання</p> <p>2. Учасники з діагнозом тяжкої форми гемофілії А або В (активність FVIII або FIX < 1 % відповідно).</p> <p>3. Учасники без інгібіторів також мають відповідати зазначеним далі критеріям.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсутність виявлених або задокументованих даних про наявність інгібіторних антитіл (інгібіторів) до FVIII або FIX ($\geq 0,6$ ОБ/мл¹ або більше значення верхньої межі норми (ВМН), визначеного лабораторією, яка проводить аналіз) до зарахування в дослідження. • Учасники зі схемою лікування за потреби з ≥ 6 гострими епізодами кровотечі (спонтанними та (або) травматичними), які потребували інфузії фактора зсідання крові протягом 4 місяців до скринінгу та бажають і надалі отримувати лікування за потреби під час дослідження. Кровотечі внаслідок хірургічного втручання не належать до цього критерію. <p>4. Учасники з наявністю інгібіторів також мають відповідати зазначеним далі критеріям.</p>

¹ Одиниця Бетезда/мл.

	<ul style="list-style-type: none"> Документальне підтвердження наявності інгібіторів із високим титром (≥ 5 ОБ/мл) або низьким титром (< 5 ОБ/мл), резистентних до FVIII- або FIX-замісної терапії, з відновленням рівня FVIII або FIX на $< 60\%$ від очікуваного протягом попередніх 4 місяців до скринінгу. Учасники зі схемою лікування за потреби з ≥ 6 епізодами кровотечі (спонтанними та (або) травматичними), які потребували лікування фактором обхідної дії протягом щонайменше 4 місяців до скринінгу та бажають і надалі отримувати лікування за потреби під час дослідження. Кровотечі внаслідок хірургічного втручання не належать до цього критерію. <p>Інформована згода 5. Здатні надати підписану інформовану згоду.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Марстацимаб (PF-06741086), розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл (попередньо заповнений шприц 1 мл), п/ш ін'єкція марстацимабу 300 мг (150 мг \times 2).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно — це було дослідження з однією групою.
15. Супутня терапія	<p>Лікування епізодів кровотечі</p> <p>Епізоди кровотечі, що виникають під час цього дослідження, можна лікувати (за потреби) за допомогою гемостатичної терапії (рекомендувати внутрішньовенні препарати, що містять фактори зсідання крові, для учасників без інгібіторів; терапію засобом обхідної дії rFVIIa² в дозі приблизно 90 мкг/кг і не перевищувати частоту введення, що становить кожні 2 години, для учасників з інгібіторами; або PCC³ у найнижчій ефективній дозі, відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу), якщо дослідник вважатиме це за доцільне. Конкретне лікування за допомогою гемостатичної терапії здійснюється на розсуд пацієнта/особи, яка здійснює догляд за ним/дослідника, але всі дози гемостатичної терапії, застосовані після підписання форми інформованої згоди, будуть задокументовані як супутні лікарські засоби або супутнє лікування. Якщо в учасника виникне епізод кровотечі протягом періоду вимивання, що передує скринінговим лабораторним дослідженням, його стан необхідно стабілізувати, використовуючи звичайну схему гемостатичного лікування для учасника. Після успішного усунення епізоду кровотечі</p>

² Рекомбінантний фактор зсідання крові VII, активований тканинним фактором.

³ Концентрати протромбінового комплексу.

	<p>необхідно завершити новий період вимивання, перш ніж проходити скринінгові лабораторні аналізи.</p> <p>Якщо в учасника виникне епізод кровотечі протягом періоду вимивання, що передує першому введенню препарату PF-06741086, його необхідно стабілізувати, використовуючи звичайну схему гемостатичного лікування для учасника, та розпочати новий період вимивання. Після завершення лікування епізоду кровотечі гемостатичними засобами необхідно розпочати новий період вимивання в очікуванні початкової стадії лікування препаратом PF-06741086.</p> <p>Якщо в учасника виникне епізод кровотечі протягом періоду оцінки ФК після введення препарату PF-06741086, його стан необхідно стабілізувати, використовуючи схему лікування фактором VIII або фактором IX у найнижчій ефективній дозі відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування лікарського засобу, або терапію засобом обхідної дії rFVIIa у дозі приблизно 90 мкг/кг, не перевищуючи частоту введення, що становить кожні 2 години, або PCC у найнижчій ефективній дозі відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, а також необхідно продовжити спостереження та процедури, зазначені в протоколі, і довести їх до завершення.</p> <p>Якщо в учасника виникне епізод кровотечі після дня 28 після першого введення препарату PF-06741086, стан учасника необхідно стабілізувати, використовуючи звичайну схему гемостатичного лікування для учасника.</p> <p>Лікування за допомогою aPCC⁴ або іншого препарату плазми крові (наприклад: свіжозамороженої плазми або кріопреципітату) відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування лікарського засобу може бути дозволено лише у випадках, коли таке лікування вважається необхідним за медичними показаннями під час невідкладної ситуації:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa забезпечує недостатній контроль кровотечі в учасника; • за відсутності відповідних гемостатичних препаратів. <p>Застосування гемостатичних препаратів для лікування епізодів кровотечі, як зазначено в цьому розділі, не вважається порушенням протоколу.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не застосовується: кінцевих точок ефективності не було.</p>

⁴ Концентрати активованого протромбінового комплексу.

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок побічних реакцій, які виникли після початку лікування (ПРВПЛ) і припинення участі в дослідженні через ПРВПЛ; з дня 1 по день 42. • Частота та ступінь відхилення від норми результатів лабораторних аналізів(включно з показниками загального аналізу крові, протромбіновим часом (ПЧ)/МНВ⁵, АЧТЧ⁶, біохімічним аналізом крові, аналізом сечі, фібриногеном, активністю АТШ⁷ та серцевим тропоніном I); з дня 1 по день 28. • Зміни порівняно з вихідним рівнем основних показників життєдіяльності (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла та частота дихання), параметрів ЕКГ у 12 відведеннях і результатів фізикального обстеження; з дня 1 по день 28. • Частота, тяжкість і причинно-наслідковий зв'язок реакцій у місці ін'єкції; з дня 1 по день 7. <p><i>Імуногенність</i> Частота вироблення АЛП⁸ та НАт⁹ до марстацимабу; з дня 1 по день 28. Тільки зразки, позитивні на АЛП, та відповідні зразки вихідного рівня повинні були аналізуватися на НАт.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичних гіпотез немає, оцінювані показники не застосовуються.</p> <p>Проводитимуться аналізи методами описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усі 6 учасників були китайцями чоловічої статі. Медіана віку (діапазон) учасників становила 31,5 (27; 34) роки, а медіана ІМТ (діапазон) становила 20,08 (15,6; 25,9) кг/м². Із 6 учасників, які отримували разову п/ш дозу марстацимабу 300 мг, 5 учасників мали гемофілію А (дефіцит фактора зсідання крові FVIII) без інгібіторів, а 1 учасник мав гемофілію В (дефіцит фактора зсідання крові FIX) без інгібіторів. Усі 6 учасників мали активну артропатію, пов'язану з гемофілією.</p>
20. Результати ефективності	<p>Не застосовно: ефективність у цьому дослідженні не оцінювалася</p>
21. Результати безпеки	<p>В одного учасника під час дослідження спостерігалася одна ПР ступеня 2 з усіх причин, пов'язана з інфекцією верхніх дихальних шляхів. Під час дослідження не було зареєстровано жодних ПРВПЛ, пов'язаних із лікуванням. У</p>

⁵ Протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення.

⁶ Активованний частковий тромбoplastиновий час.

⁷ Антитромбін III.


⁸ Антитіло до лікарського препарату.

⁹ Нейтралізуючі антитіла.

	<p>жодного учасника не було зареєстровано серйозних побічних реакцій (СПР), тяжких побічних реакцій, тромботичних явищ або летальних наслідків. У цьому дослідженні не було зареєстровано жодного випадку остаточного припинення застосування препарату через ПР. Оскільки це було дослідження однієї дози, тимчасове припинення застосування препарату або зниження дози через ПР не застосовувалося. Реакцій у місці ін'єкції, що виникли під час лікування, зареєстровано не було. У всіх 6 учасників спостерігалися клінічно значущі відхилення лабораторних показників.</p> <ul style="list-style-type: none"> • У всіх 6 (100,0 %) учасників спостерігався аномальний активований частковий тромбопластиновий час (с) ($> 1,1 \times$ верхня межа норми (ВМН)). • У 2 (33,3 %) учасників спостерігався аномальний рівень уробіліногену (≥ 1). • В 1 (16,7 %) учасника спостерігався аномальний рівень гемоглобіну в сечі (≥ 1). <p>Жодні відхилення лабораторних показників не були зареєстровані дослідником як ПР. Не спостерігалось клінічно значущих відхилень протромбіну, фібриногену та тропоніну I.</p> <p>В одного учасника спостерігалось підвищення діастолічного артеріального тиску в положенні лежачи на спині порівняно з вихідним рівнем на ≥ 20 мм рт. ст. Дослідник визначив аномалію як клінічно незначущу, оскільки в учасника була зареєстрована гіпертензія білого халата. Інших відхилень від норми або релевантних ПР щодо основних показників життєдіяльності (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла та частота дихання) не спостерігалось.</p> <p>Жоден із параметрів ЕКГ не відповідав попередньо визначеним критеріям звітності.</p> <p>У всіх 6 учасників до початку дослідження були клінічно значущі результати обстеження опорно-рухового апарату. Після початку дослідження жодних результатів виявлено не було.</p> <p>У всіх 6 учасників спостерігалися спонтанні кровотечі, а в 1 учасника сталася травматична кровотеча під час дослідження. Більшість місць кровотечі були в суглобах і виникали з одного боку. Для лікування кровотеч було проведено замісну терапію факторами зсідання крові, але не досліджуваним препаратом, за винятком двох випадків кровотечі, які не лікувалися медикаментозно</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Лікування разовою п/ш дозою марстацимабу 300 мг було загалом безпечним і добре переносилося

	<p>китайськими учасниками з тяжкою формою гемофілії А або В без інгібіторів.</p> <ul style="list-style-type: none">• Після разової п/ш дози марстацимабу 300 мг у китайських учасників із тяжкою формою гемофілії А або В без інгібіторів експозиція, виміряна за геометричним середнім значень C_{max}, AUC_{last} та AUC_{inf}, становила 15 610 нг/мл, 2 917 000 нг·год/мл і 4 549 000 нг·год/мл відповідно. Пікова концентрація марстацимабу була досягнута з медіаною значення T_{max} 73,15 години, а середнє арифметичне значення $t_{1/2}$ становило 90,48 години. Середні геометричні значення для CL/F і V_z/F становили 0,06595 л/год та 8,305 л відповідно.• Після разового п/ш введення марстацимабу 300 мг китайським учасникам із тяжкою формою гемофілії А або В без інгібіторів спостерігалися зміни, пов'язані з лікуванням, для всіх кінцевих точок ФД. Фармакологічний вплив на загальний рівень інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI), а також на всі інші біомаркери ФД зберігався > 7 днів. Для всіх біомаркерів ФД максимальний або майже максимальний вплив найчастіше спостерігався протягом першого тижня, виходячи з максимальної зміни від вихідного рівня. Загалом 2 учасники мали позитивну пробу після введення препарату на АЛП. Проби на НАт, що відповідали 2 позитивним пробам на АЛП, мали негативний результат. В учасників із позитивним результатом на АЛП не спостерігалось жодного випадку спечу, ФК або ФД.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


Тетяна
(П. І. Б.)