

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

Clinical study report №1

ALXN1210-PNH-301

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ULTOMIRIS® (INN-ravulizumab)
2. Applicant	ALEXION EUROPE SAS 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France
3. Manufacturer	<i>Batch release of finished product</i> Alexion Pharma International Operations Limited <i>Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF):</i> College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland
4. Studies conducted:	• Yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	ALXN1210-PNH-301: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	From 20 Dec 2016 (first patient treated) till 28 Feb 2023 (last patient completed last visit of the study).
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Patients were enrolled at 123 sites in 25 countries (Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, Estonia, France, Germany, Italy, Japan, Malaysia, Mexico, Poland, Republic of Korea, Russia, Singapore, Spain, Sweden, Taiwan, Thailand, Turkey, United Kingdom, and United States).
9. Number of trial subjects	<u>Planned (Original Cohort):</u> 214 patients; 107 patients per treatment group (ravulizumab and eculizumab). <u>Analyzed (Original Cohort):</u> 246 patients; 125 in the ravulizumab treatment group and 121 in the eculizumab treatment group. <u>Planned (Roll-over Cohort):</u> 56 patients. <u>Analyzed (Roll-over Cohort):</u> 26 patients: 24 patients in the adult group and 2 patients in the pediatric group.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Objectives: <u>Primary (Original Cohort):</u> The primary objective of this study was to assess the noninferiority of ravulizumab compared to eculizumab in

	<p>adult patients with PNH who had never been treated with a complement inhibitor.</p> <p>Noninferiority was claimed if after 26 weeks of treatment (1) the lower bound of the 95% confidence interval (CI) for the difference (ravulizumab - eculizumab) in transfusion avoidance (TA) rate was greater than -20%, and (2) the lower bound of the 95% CI for the odds ratio of ravulizumab compared with eculizumab for lactate dehydrogenase normalization (LDH-N) was greater than 0.39.</p> <p><u>Secondary (Original Cohort):</u> The secondary objectives of this study were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To characterize the safety and tolerability of ravulizumab in this patient population • To evaluate the efficacy of ravulizumab by additional efficacy measures • To characterize the pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) and immunogenicity of ravulizumab • To evaluate the long-term safety and efficacy of ravulizumab • To evaluate the safety and efficacy in patients who switch from eculizumab to ravulizumab in the Extension Period • To quantify identified specific safety concerns during treatment with ALXN1210, including meningococcal infections, serious hemolysis after drug discontinuation in PNH, immunogenicity, serious infections, malignancies and hematologic abnormalities, and during pregnancy and breastfeeding <p><u>Secondary (Roll-over Cohort):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Long-term safety of patients receiving ravulizumab after rolling over into Study ALXN1210-PNH-301
11. Clinical trial design	<p>Study ALXN1210-PNH-301 was a Phase 3, open-label, randomized, active-controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab versus eculizumab administered by IV infusion to adult patients with PNH who were naïve to complement inhibitor treatment. The study was to enroll approximately 214 patients (107 patients per treatment group).</p> <p>In addition, patients rolled over from other ongoing studies of ravulizumab IV in patients with PNH into the Extension Period of Study ALXN1210-PNH-301 to receive ravulizumab (hereinafter referred to as Roll-over Cohort).</p> <p>For patients enrolled directly into Study ALXN1210-PNH-301, the study consisted of an up to 4-week Screening Period, a 26-week Randomized Treatment Period, and an Extension Period of up to 5 years</p>
12. Main inclusion criteria	<p><u>Original Cohort:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Male or female, 18 years of age or older at the time of consent. 2. Documented diagnosis of PNH, confirmed by high sensitivity flow cytometry evaluation of RBCs and white blood cells (WBCs), with granulocyte or monocyte clone size of $\geq 5\%$. 3. Presence of 1 or more of the following PNH-related signs or symptoms within 3 months of screening: fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath (dyspnea), anemia (hemoglobin < 10 g/dL), history of a major adverse vascular event (MAVE, including

	<p>thrombosis), dysphagia, or erectile dysfunction; or history of pRBC transfusion due to PNH.</p> <p>4. Lactate dehydrogenase level $\geq 1.5 \times$ ULN at screening.</p> <p>5. To reduce the risk of meningococcal infection (<i>Neisseria meningitidis</i>), all patients were required to have been vaccinated against meningococcal infections within 3 years prior to, or at the time of, initiating study drug. Patients who initiated study drug treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine were required to have received treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination.</p> <p>6. Female patients of childbearing potential and male patients with female partners of childbearing potential must have followed protocol-specified guidance for avoiding pregnancy while on treatment in this study and for 8 months after the last dose of study drug.</p> <p>7. Patients must have been willing and able to give written informed consent and to comply with all study visits and procedures, including the use of any data collection device(s) to directly record patient data.</p> <p>Roll over Cohort</p> <p>1. All patients regardless of age, who were currently receiving ravulizumab IV in an ongoing ravulizumab study in patients with PNH</p> <p>2. Patients must have been willing and able to give written informed consent and to comply with all Extension study visits and procedures, including the use of any data collection device(s) to directly record patient data</p> <p>3. Female patients of childbearing potential and male patients with female partners of childbearing potential must have followed protocol-specified guidance for avoiding pregnancy while on treatment and for 8 months after last dose of study drug</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration, strength	Ravulizumab was supplied as a sterile, preservative-free 10 mg/mL solution in single-use vials, designed for administration via IV infusion by diluting into commercially available saline (0.9% sodium chloride injection).
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Eculizumab was supplied as a sterile, preservative-free 10-mg/mL solution in single-use vials, designed for administration via IV infusion by diluting into commercially available saline (0.9% sodium chloride injection).
15. Concomitant therapy	<p>Primary Evaluation Period</p> <p>During the Primary Evaluation Period, 95.9% of patients (98.4% in the ravulizumab group and 93.4% in the eculizumab group) took at least one concomitant medication). The most commonly reported ($\geq 10\%$ of total patients) groupings of concomitant medications were vitamin B12 and folic acid (57.3%), other analgesics and antipyretics (38.6%), beta-lactam antibacterials (penicillins) (38.6%), antithrombotic agents (30.9%), drugs for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease (29.7%), quinolone antibacterials (26.0%), antihistamines for systemic use (24.8%), corticosteroids for systemic use (24.0%), anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids (19.5%), iron preparations (16.7%), other beta-lactam antibacterials (13.0%), expectorants excluding combinations with cough suppressants (11.8%), selective calcium channel blockers with mainly vascular events (12.6%) and immunosuppressants (10.6%).</p>

	<p>During the Primary Evaluation Period, 31.7% patients underwent a nonpharmacologic therapy or procedure.</p> <p>Extension Period</p> <p>During the Extension Period, 98.0% of patients (100% in the Rav/Rav treatment sequence and 95.8% in the Ecu/Rav treatment sequence) took at least one concomitant medication. During the Extension Period, 60.2% patients underwent a nonpharmacologic therapy or procedure.</p>
<p>16. Criteria for evaluation efficacy</p>	<p>Original Cohort</p> <p>Efficacy Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coprimary <ul style="list-style-type: none"> – Transfusion avoidance, defined as the proportion of patients who remain transfusion-free and do not require a transfusion per protocol-specified guidelines through Day 183 (Week 26) – Hemolysis as directly measured by LDH-N from Day 29 (first scheduled evaluation status post initiation of maintenance dosing) through Day 183 (Week 26) • Key Secondary (tested in a hierarchical manner) <ol style="list-style-type: none"> 1. Percentage change in LDH from baseline to Day 183 (Week 26) 2. Change in quality of life (QoL) assessed via the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale, Version 4, from baseline to Day 183 (Week 26) 3. Proportion of patients with breakthrough hemolysis (BTH), defined as at least one new or worsening symptom or sign of intravascular hemolysis (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath [dyspnea], anemia [hemoglobin < 10 g/dL], major adverse vascular event [MAVE] including thrombosis, dysphagia, or erectile dysfunction) in the presence of elevated LDH $\geq 2 \times$ ULN, after prior LDH reduction to $< 1.5 \times$ ULN on therapy 4. Proportion of patients with stabilized hemoglobin, defined as avoidance of a ≥ 2 g/dL decrease in hemoglobin level from baseline in the absence of transfusion through Day 183 (Week 26) • Other Secondary <ul style="list-style-type: none"> – Change in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life (QoL) Questionnaire-Core 30 Scale (QLQ-C30), Version 3.0, from baseline through Day 183 (Week 26) – Time to first occurrence of LDH-N – Total number of units of pRBCs transfused through Day 183 (Week 26) – Change in clinical manifestations of PNH (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath, chest pain, dysphagia, and erectile dysfunction) from baseline through Day 183 (Week 26) – Proportion of patients experiencing MAVEs from baseline through Day 183 (Week 26)
<p>17. Criteria for evaluation safety</p>	<p>Safety Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The safety and tolerability of ravulizumab compared with eculizumab during the Primary Evaluation Period were evaluated by physical examinations, vital signs, electrocardiograms (ECGs), laboratory assessments, and incidence of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs). The proportion of patients who developed antidrug antibodies (ADAs) was assessed.

	<p>Roll-over Cohort</p> <p>Safety Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The long-term safety of Roll-over patients on ravulizumab after their roll over into the Extension Period of Study ALXN1210-PNH-301 was evaluated by the incidence of AEs and SAEs, laboratory assessments, and the proportion of patients who develop ADA
18. Statistical methods	<p>Statistical methods:</p> <p>For categorical variables, frequencies and percentages were presented by treatment group and overall. For continuous variables, descriptive statistics (n, mean, median, standard deviation [SD], minimum, and maximum) were presented by treatment group and overall. For all analyses and summaries for the Primary Evaluation Period, the randomization stratification variables refer to the observed transfusion history and LDH levels and pooled stratification variables</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>Original Cohort</p> <p>In the Original Cohort, 54.5% of patients were male and the mean age was 45.5 years at time of first infusion (Table 20). The majority of patients (87%) were 18 to 65 years of age at the time of first infusion; 13% of patients were > 65 years of age. In the Original Cohort, 52.4% were Asian (13.8% were of Japanese descent) and 37.8% were White. Most patients had a baseline weight category ≥ 60 kg to <100 kg; the overall mean weight was 68.7 kg.</p> <p>Roll Over Cohort</p> <p>In the Roll-over Cohort, 50% of patients were female and the mean age was 40.7 years in the adult group and 14.5 years in the pediatric group at the time of first infusion after roll-over into Study ALXN1210-PNH-301. The majority of patients were 18 to < 65 years of age at the time of first infusion; 2 (7.7%) patients were ≥ 65 years of age and 2 (7.7%) were 12 to 18 years of age. In the Roll-over Cohort, 50.0% were White and in 46.2% of the patients, race was not reported. One (3.8%) patient was Asian of non-Japanese descent. Most patients in the adult group and 1 patient in the pediatric group had a baseline weight category ≥ 60 kg to <100 kg; the overall mean weight in the adult group was 71.3 kg</p>
20. Efficacy results	<p>Primary Evaluation Period:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ • Both coprimary endpoints, avoidance of pRBC transfusion per protocol-specified guidelines and LDH-N from Day 29 to Day 183, met the primary objective of statistically significant noninferiority of ravulizumab compared to eculizumab. Both coprimary endpoints favored ravulizumab. Transfusion avoidance through Day 183 was achieved by 73.6% of patients in the ravulizumab group and 66.1% of patients in the eculizumab group. The lower bound of the 95% CI of the 6.8% treatment difference (95% CI: -4.66%, 18.14%) was greater than the protocol-specified NIM of -20%. The adjusted prevalence of LDH-N (LDH levels $\leq 1 \times$ ULN from Day 29 through Day 183) was 0.536 for the ravulizumab group and 0.494 for the eculizumab group. The adjusted odds ratio for the comparison of ravulizumab to eculizumab was 1.187 (95% CI: 0.796, 1.769). The lower bound of the 95% CI was greater than the protocol-specified NIM of 0.39. Ravulizumab also achieved statistically significant noninferiority compared to

eculizumab for all 4 key secondary endpoints. Results for all key secondary endpoints favored ravulizumab. Mean percent change in LDH from baseline to Day 183 was -76.84% for the ravulizumab group and -76.02% for the eculizumab group. The mean difference between treatment groups was -0.83% (95% CI: -5.21%, 3.56%). The upper bound of the 95% CI was less than the protocol-specified NIM of 20%. Mean change in FACIT-Fatigue total score from baseline to Day 183 was 7.07 for the ravulizumab group and 6.40 for the eculizumab group. The mean difference between treatment groups was 0.67 (95% CI: -1.21, 2.55). The lower bound of the 95% CI was greater than the protocol-specified NIM of -5. Breakthrough hemolysis was experienced by 4.0% of patients in the ravulizumab group and 10.7% of patients in the eculizumab group. The difference between treatment groups was -6.7% (95% CI: -14.21%, 0.18%). The upper bound of the 95% CI was less than the protocol-specified NIM of 20%. Hemoglobin stabilization through Day 183 was achieved by 68.0% of patients in the ravulizumab group and 64.5% of patients in the eculizumab group. The difference between treatment groups was 2.9% (95% CI: -8.80%, 14.64%). The lower bound of the 95% CI was greater than the protocol-specified NIM of -20%.

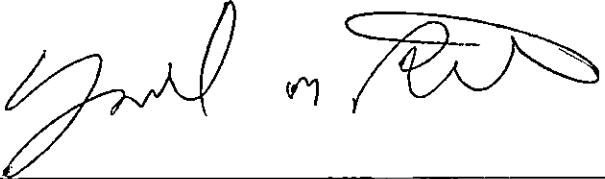
- Because statistically significant noninferiority was achieved for both coprimary and all 4 key secondary endpoints, superiority was assessed following the prespecified hierarchical testing order that began with BTH. The treatment difference for BTH ($p = 0.0558$) did not reach the prespecified significance threshold for superiority, and no further testing was conducted. The incidence of BTH was more than 2-fold higher in the eculizumab group (13 patients with 15 events) than in the ravulizumab group (5 patients with 5 events), and the difference was associated with suboptimal C5 inhibition in eculizumab-treated patients (see PK/PD results).
- Subgroup analyses were performed for the randomization stratification variables of transfusion history and screening LDH levels and for sex, race, region, and age for the coprimary and key secondary endpoints. No sensitive subgroups were identified in these analyses. The point estimates for most subgroups favored ravulizumab.

Through End of Study:

Responses observed during the Primary Evaluation Period were maintained throughout the duration of the study for the coprimary endpoints and all of the secondary efficacy endpoints. Long-term data from the PNH patients who entered the Extension Period of Study ALXN1210-PNH-301, with up to 5.84 years follow-up, demonstrate continued efficacy and the maintenance of disease control as evidenced by control of intravascular hemolysis (LDH normalization) and amelioration of clinical manifestations of PNH disease such as anemia, breakthrough hemolysis, and transfusions.

- The percentage of patients with transfusion avoidance was consistently maintained between the Primary Evaluation Period and the Extension Period for either treatment group. During each year of the Extension Period 66.26% to 75.65% of the patients achieved transfusion avoidance.

	<ul style="list-style-type: none"> • The percentage of patients achieving LDH-N in the Primary Evaluation Period was maintained during the Extension Period in both treatment groups. • Likewise, the percent change in LDH, the change from baseline in FACIT-Fatigue scores, the incidences of BTH, and the percentage of patients with hemoglobin stabilization observed during the Primary Evaluation Period were maintained during ravulizumab treatment throughout the Extension Period.
21. Safety results	<p>Primary Evaluation Period:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ravulizumab was safe and well tolerated in this study with a safety profile similar to eculizumab in adult patients with PNH. • The most frequently reported AE was headache, which was experienced by a similar percentage of patients in both groups (ravulizumab: 36.0%, eculizumab: 33.1%). • No patients died or discontinued study drug due to AEs in the Primary Evaluation Period. • The percentage of patients with SAEs was similar in the 2 treatment groups (ravulizumab: 8.8%, eculizumab: 7.4%). • No meningococcal infections were reported. • Both, ravulizumab and eculizumab treatment groups exhibited similar incidences of ADA (0.8% of patients in each treatment group developed treatment-emergent ADA), with no apparent impact of ADA on PK, PD, efficacy, or safety. <p>Ravulizumab Treatment from first dose through End of Study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • From first dose of ravulizumab through the entire study period, the most frequently reported (> 15% of all patients in the Ravulizumab Treated Set) AEs by Preferred Term during ravulizumab treatment were headache (28.7%), upper respiratory tract infection (24.6%), pyrexia (19.7%), nasopharyngitis (18.9%), COVID-19 (17.2%), and arthralgia (15.2%). • Eight ravulizumab treated patients died, all during the Extension Period; causes of death were COVID-19, pulmonary sepsis, septic shock, cardiac arrest, aspiration, intracranial infection, sepsis, and meningococcal sepsis. Another 3 patients discontinued the study due to AEs that started during the Extension Period and subsequently died (sepsis, lung adenocarcinoma and acute myeloid leukemia). The Investigator assessed the AE of intracranial infection to be possibly related and the meningococcal sepsis to be related to study drug. • Eight patients discontinued ravulizumab due to an AE (myelodysplastic syndrome [3 events], cerebrovascular accident, sepsis [2 events], lung adenocarcinoma, and acute myeloid leukemia). The Investigator assessed the AEs to be not related to study drug except for acute myeloid leukemia which the Investigator assessed to be unlikely related to study drug. • Nine patients had AEs that met the protocol-specified criteria for MAVE (peripheral arterial thrombosis; coronary artery disease; cerebrovascular accident, angina unstable, deep vein thrombosis, acute myocardial infarction, pulmonary embolism and cerebral venous thrombosis) • One event of meningococcal sepsis with a fatal outcome was reported during the Extension Period. • Four patients in the Rav/Rav Treatment Sequence and 2 patients in the Ecu/Rav Treatment Sequence had treatment-emergent ADA-positive responses during the during the ravulizumab treatment period. The

	<p>ADA titers were low in the majority of confirmed patients throughout the entire study in both treatment groups; the results had no apparent impact on PK, PD, efficacy, or safety.</p> <p><u>Roll-over Cohort:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The most frequently reported (> 10% of all patients) AEs by Preferred Term were COVID-19 (n = 9 [34.6%]) and asthenia (n = 4 [15.4%]). • There were no deaths reported in the Roll-over Cohort. • No patients withdrew from the study or discontinued study drug due to an AE. • There were no AEs that met the protocol-specified criteria for MAVE. • No meningococcal infections were reported. • None of the patients in the Roll-over Cohort were ADA positive at baseline and no treatment-emergent ADA positive responses were observed during the study.
22. Conclusion (summary)	<p>The favorable benefit/risk profile of ravulizumab in this study supports its use for the treatment of patients with PNH including patients switched from eculizumab to ravulizumab.</p> <p><u>Primary Evaluation Period:</u></p> <p>For both coprimary endpoints and all 4 key secondary efficacy endpoints, ravulizumab achieved statistically significant noninferiority compared to eculizumab, with treatment differences consistently favoring ravulizumab. Compared to eculizumab, ravulizumab provided improved disease control as evidenced by immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement during the entire 26-week treatment period.</p> <p><u>Ravulizumab Treatment:</u></p> <p>Disease control achieved during the initial 26-weeks of ravulizumab treatment was maintained in the majority of patients throughout the Extension Period with few cases of free C5 levels above 0.5 µg/mL. The frequency of BTH events over time during ravulizumab treatment in the Extension period was consistent with the known profile of ravulizumab.</p> <p><u>Roll-over Cohort:</u></p> <p>Disease control in patients in the Roll-over Cohort was maintained during the study with no BTH events reported. The totality of the clinical data collected through end of Study ALXN1210-PNH-301 demonstrate that the clinical improvements of PNH clinical symptoms and disease parameters were sustained during long-term ravulizumab treatment and supports a favorable benefit-risk profile for treatment with ravulizumab in patients with PNH.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p>Full Name: Yogesh Patel</p> <p>Signature: </p>

Додаток 30

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

Звіт про клінічне випробування № 1

ALXN1210-PNH-301

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	УЛЬТОМИПІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)
2. Заявник	Спрощене акціонерне товариство АЛЕКСІОН ЮРОП (ALEXION EUROPE SAS) 103-105 ру Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франція (103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret, France)
3. Виробник	Випуск серії готового лікарського засобу: Алексіон Фарма Інтернешнл Оперейшнз Лімітед (Alexion Pharma International Operations Limited) Виробничі потужності Алексіон в Дубліні (ADMF): Коледж Бізнес енд Технолоджі Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублін 15, D15 R925, Ірландія (Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF): College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland)
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). Інше. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ALXN1210-PNH-301: Рандомізоване відкрите дослідження 3 фази з активним контролем препарату ALXN1210 у порівнянні з екулізумабом у дорослих пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ), які раніше не отримували інгібітори комплементу.
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 грудня 2016 р. (перший пацієнт розпочав лікування) до 28 лютого 2023 р. (останній пацієнт здійснив останній візит у межах дослідження).



8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Пацієнтів набирали у 123 дослідницьких центрах у 25 країнах (Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Бразилія, Канада, Чеська Республіка, Естонія, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Малайзія, Мексика, Польща, Республіка Корея, Росія, Сингапур, Іспанія, Швеція, Тайвань, Таїланд, Туреччина, Сполучене Королівство та США).
9. Кількість досліджуваних	<p><u>Заплановано (первинна когорта):</u> 214 пацієнтів: 107 пацієнтів на одну групу лікування (равулізумаб та екулізумаб).</p> <p><u>Проаналізовано (первинна когорта):</u> 246 пацієнтів: 125 у групі лікування равулізумабом та 121 у групі лікування екулізумабом.</p> <p><u>Заплановано (перехідна когорта):</u> 56 пацієнтів.</p> <p><u>Проаналізовано (перехідна когорта):</u> 26 пацієнтів: 24 пацієнти в дорослій групі та 2 пацієнти в дитячій групі.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Цілі:</p> <p><u>Основна мета (первинна когорта):</u> Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити не меншу ефективність равулізумабу порівняно з екулізумабом у дорослих пацієнтів із ПНГ, які ніколи не отримували лікування інгібіторами комплементу.</p> <p>Про не меншу ефективність можна було заявити, якщо після 26 тижнів лікування (1) нижня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці (між групами равулізумабу та екулізумабу) в показниках уникнення трансфузії (УТ) була більшою ніж -20% та (2) нижня межа 95% ДІ для відношення шансів равулізумабу порівняно з екулізумабом щодо нормалізації рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ-Н) перевищувала 0,39.</p> <p><u>Вторинні цілі (первинна когорта):</u> Вторинні цілі дослідження полягали в тому, щоб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Охарактеризувати безпечність і переносимість равулізумабу в досліджуваній популяції пацієнтів • Оцінити ефективність равулізумабу за додатковими показниками ефективності • Охарактеризувати фармакокінетику (ФК)/фармакодинаміку (ФД) та імуногенність равулізумабу • Оцінити довгострокову безпечність та ефективність равулізумабу • Оцінити безпечність та ефективність у пацієнтів, які перейшли з екулізумабу на равулізумаб у додатковому періоді • Кількісно оцінити виявлені конкретні проблеми безпеки під час лікування препаратом ALXN1210, зокрема менінгококові інфекції, серйозні явища гемолізу після припинення прийому досліджуваного препарату для лікування ПНГ, імуногенність, серйозні інфекції, злоякісні новоутворення та відхилення гематологічних показників від норми, а також застосування під час вагітності та годування груддю <p><u>Вторинні цілі (перехідна когорта):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити довгострокову безпеку в пацієнтів, які отримують равулізумаб після переходу в дослідження ALXN1210-PNH-301

Переклад вірно

Бакум А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 20 25 р.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження ALXN1210-PNH-301 було відкритим, рандомізованим, контрольованим за активним препаратом, багатоцентровим дослідженням фази 3 з метою оцінки безпечності та ефективності равулізумабу порівняно з екулізумабом, що вводили шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії дорослим пацієнтам із ПНГ, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу. У дослідження планувалося включити приблизно 214 пацієнтів (107 пацієнтів на одну групу лікування). Крім того, пацієнти з ПНГ переходили з інших поточних досліджень із в/в введенням равулізумабу в додатковий період дослідження ALXN1210-PNH-301, під час якого вони отримували равулізумаб (далі — перехідна когорта).</p> <p>Для пацієнтів, яких набирали безпосередньо в дослідження ALXN1210-PNH-301, дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю до 4 тижнів, періоду рандомізованого лікування тривалістю 26 тижнів і додаткового періоду тривалістю до 5 років</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Первинна когорта:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти обох статей віком щонайменше 18 років на момент надання згоди на участь у дослідженні. 2. Задokumentований діагноз ПНГ, підтверджений високочутливою проточною цитометрією для визначення рівня еритроцитів (червоних клітин крові — RBC) та лейкоцитів (білих клітин крові — WBC); розмір клону гранулоцитів або моноцитів мав становити $\geq 5\%$. 3. Наявність принаймні 1 з перелічених ознак або симптомів, пов'язаних із ПНГ, у 3-місячний період до скринінгу: втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка (диспное), анемія (гемоглобін < 10 г/дл), наявність в анамнезі серйозного побічного судинного явища (зокрема, тромбозу), дисфагія або еректильна дисфункція, випадки переливання еритроцитарної маси (pRBC) у зв'язку з ПНГ. 4. Рівень лактатдегідрогенази $\geq 1,5 \times$ ВМН (верхня межа норми) на момент скринінгу. 5. Щоб зменшити ризик менінгококової інфекції (<i>Neisseria meningitidis</i>), усі пацієнти мали отримати щеплення проти менінгококової інфекції протягом 3 років до початку застосування досліджуваного препарату або на початку його застосування. Пацієнти, які розпочинали лікування досліджуваним препаратом менш ніж через 2 тижні після вакцинації проти менінгококової інфекції, мали отримувати профілактичне лікування відповідними антибіотиками, доки з моменту вакцинації не мине 2 тижні. 6. Пацієнтки з дітородним потенціалом та пацієнти чоловічої статі, партнерки яких мають дітородний потенціал, повинні були дотримуватися вказівок, визначених протоколом, для уникнення вагітності під час лікування в цьому дослідженні та протягом 8 місяців після введення останньої дози досліджуваного препарату. 7. Пацієнти повинні були мати бажання та спроможність надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та дотримуватися графіка візитів і процедур у межах дослідження, в тому числі використовувати будь-які пристрої для збору даних, щоб забезпечити можливість безпосередньої реєстрації даних пацієнта.

Переклад вірно

Бакун А.О.

Підпис
Фахівець з регуляторних питань

2022 р.

	<p>Перехідна когорта</p> <p>1. Усі пацієнти, незалежно від віку, які на момент набору в дослідження отримували равулізумаб внутрішньовенно в межах поточного дослідження із застосуванням равулізумабу пацієнтам із ПНГ</p> <p>2. Пацієнти повинні були мати бажання та спроможність надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та дотримуватися графіка візитів і процедур у межах додаткового періоду дослідження, в тому числі використовувати будь-які пристрої для збору даних, щоб забезпечити можливість безпосередньої реєстрації даних пацієнта</p> <p>3. Пацієнтки з дітородним потенціалом та пацієнти чоловічої статі, партнерки яких мають дітородний потенціал, мали дотримуватися вказівок, визначених протоколом, для уникнення вагітності під час лікування та протягом 8 місяців після введення останньої дози досліджуваного препарату</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Равулізумаб постачався у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах, який розводиться комерційно доступним фізіологічним розчином (натрію хлорид 0,9% для ін'єкцій) і вводиться шляхом в/в інфузії.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Екулізумаб постачався у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах, який розводиться комерційно доступним фізіологічним розчином (натрію хлорид 0,9% для ін'єкцій) і вводиться шляхом в/в інфузії.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Період початкової оцінки</p> <p>Протягом періоду початкової оцінки 95,9% пацієнтів (98,4% у групі равулізумабу та 93,4% у групі екулізумабу) отримували принаймні один супутній лікарський засіб. Найбільш поширеними класами супутніх препаратів (які приймали $\geq 10\%$ від загальної кількості пацієнтів) були вітамін B12 і фолієва кислота (57,3%), інші знеболювальні та жарознижувальні препарати (38,6%), бета-лактамі антибактеріальні засоби (пеніциліни) (38,6%), антитромботичні засоби (30,9%), препарати від пептичної язви та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (29,7%), антибактеріальні препарати хінолонового ряду (26,0%), антигістамінні препарати для системного застосування (24,8%), кортикостероїди для системного застосування (24,0%), нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати (19,5%), препарати заліза (16,7%), інші бета-лактамі антибактеріальні засоби (13,0%), відхаркувальні засоби, за винятком комбінацій із пригнічувачами кашлю (11,8%), селективні блокатори кальцієвих каналів, переважно з приводу судинних явищ (12,6%) та імунодепресанти (10,6%). Протягом періоду початкової оцінки 31,7% пацієнтів пройшли ту чи іншу немедикаментозну терапію або медичну процедуру.</p> <p>Додатковий період</p> <p>Протягом додаткового періоду 98,0% пацієнтів (100% у групі з послідовністю лікування Rav/Rav [равулізумаб/равулізумаб] та 95,8% у групі з послідовністю лікування Ecu/Rav [екулізумаб/равулізумаб]) приймали принаймні один супутній препарат. Протягом додаткового періоду 60,2% пацієнтів пройшли ту чи іншу немедикаментозну терапію або медичну процедуру.</p>


Бакун А.О. Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12. 2023 р.

16. Критерії оцінки ефективності

Первинна когорта

Кінцеві точки оцінки ефективності:

- Комбінована первинна кінцева точка
 - Уникнення трансфузії, що визначається як частка пацієнтів, яким не проводилося переливання крові та які не потребували переливання (згідно з визначеними протоколом вказівками) до дня 183 (тиждень 26)
 - Гемоліз, який визначали безпосередньо за показником ЛДГ-Н від дня 29 (перше заплановане оцінювання після початку підтримувальної терапії) до дня 183 (тиждень 26)
- Ключові вторинні кінцеві точки (оцінюються за процедурою багаторівневої перевірки)
 1. Відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 2. Зміна якості життя (QoL), що визначається за Шкалою оцінки функціонального стану при лікуванні хронічних захворювань (FACIT)–Втома, версія 4, від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 3. Частка пацієнтів із проривним гемолізом (ПГ), що визначається як поява або погіршення принаймні одного симптому чи ознаки внутрішньосудинного гемолізу (втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка [диспное], анемія [гемоглобін <10 г/дл], серйозне побічне судинне явище [в тому числі тромбоз], дисфагія або еректильна дисфункція) за наявності підвищеного рівня ЛДГ $\geq 2 \times \text{VMH}$ після попереднього зниження рівня ЛДГ до $< 1,5 \times \text{VMH}$ під час лікування
 4. Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну, що визначається як уникнення зниження рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл за відсутності трансфузії до дня 183 (тиждень 26)
- Інші вторинні кінцеві точки
 - Зміни в показниках опитувальника Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) для оцінки якості життя – Основна 30-пунктова шкала (QLQ-C30), версія 3.0, від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Час до першого явища ЛДГ-Н
 - Загальна кількість перелитих одиниць еритроцитарної маси (pRBC) від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Зміна клінічних проявів ПНГ (втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка, біль у грудях, дисфагія, еректильна дисфункція) від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Частка пацієнтів, у яких виникали серйозні побічні судинні явища (СПСЯ) від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)



Переклад вірно

Вакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
_____ 2025 р.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> Безпечність і переносимість равулізумабу в порівнянні з екулізумабом оцінювали на основі фізикальних обстежень, основних фізіологічних показників, даних електрокардіографії (ЕКГ), результатів лабораторних аналізів, частоти виникнення побічних явищ (ПЯ) і серйозних побічних явищ (СПЯ). Також визначали частку пацієнтів, у яких розвинулися антитіла до лікарського засобу (АЛЗ). <p>Перехідна когорта</p> <p>Кінцеві точки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> Довгострокову безпеку в пацієнтів, які почали отримувати равулізумаб після переходу в додатковий період дослідження ALXN1210-PNH-301, оцінювали за частотою виникнення ПЯ та СПЯ, результатами лабораторних аналізів та часткою пацієнтів, у яких розвинулися АЛЗ
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи:</p> <p>Для категорійних змінних частота та відсотки були представлені з розбивкою за групами лікування та загалом. Для неперервних змінних було представлено описові статистичні дані (кількість, середнє значення, медіанне значення, стандартне відхилення [СВ], мінімальне та максимальне значення). В усіх аналізах і резюме за період початкової оцінки рандомізаційними факторами стратифікації були спостережуваний трансфузійний анамнез, рівні ЛДГ та об'єднані фактори стратифікації</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Первинна когорта</p> <p>У первинній когорті 54,5% пацієнтів були чоловічої статі, середній вік становив 45,5 року на момент першої інфузії (таблиця 20). Більшість пацієнтів (87%) на момент першої інфузії мали вік від 18 до 65 років; 13% пацієнтів були старше 65 років. У первинній когорті 52,4% пацієнтів були азійцями (13,8% мали японське походження), 37,8% пацієнтів були представниками європеоїдної раси. Більшість пацієнтів на момент включення в дослідження мали вагу від ≥ 60 кг до < 100 кг; середня вага в загальній популяції дослідження становила 68,7 кг.</p> <p>Перехідна когорта</p> <p>У перехідній когорті 50% пацієнтів були жіночої статі, середній вік становив 40,7 року в дорослій групі та 14,5 року в дитячій групі на момент першої інфузії після переходу в дослідження ALXN1210-PNH-301. Більшість пацієнтів на момент першої інфузії були віком від 18 до < 65 років; 2 (7,7%) пацієнти були старше 65 років і 2 (7,7%) пацієнти мали вік від 12 до 18 років. У перехідній когорті 50,0% пацієнтів були європеоїдами, а у 46,2% пацієнтів расова приналежність не була зазначена. Один (3,8%) пацієнт був азійцем не японського походження. Більшість пацієнтів у дорослій групі та 1 пацієнт у дитячій групі на вихідному рівні мали вагу від ≥ 60 кг до < 100 кг; середня вага в загальній популяції дорослих пацієнтів становила 71,3 кг.</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12 20 25р.

20. Результати ефективності

Період початкової оцінки:

- Обидва компоненти комбінованої первинної кінцевої точки (уникнення трансфузії pRBC згідно з визначеними протоколами вказівками та ЛДГ-Н від дня 29 до дня 183) відповідали основній меті, яка полягала у встановленні статистично значущої не меншої ефективності равулізумабу порівняно з екулізумабом. За обома компонентами комбінованої первинної кінцевої точки спостерігалася перевага равулізумабу. Уникнення трансфузії до дня 183 вдалося досягти 73,6% пацієнтів у групі равулізумабу та 66,1% пацієнтів у групі екулізумабу. Нижня межа 95% ДІ різниці між групами лікування у 6,8% (95% ДІ: -4,66%; 18,14%) була вищою, ніж межа не меншої ефективності, встановлена протоколом на рівні -20%. Скоригований коефіцієнт поширеності випадків ЛДГ-Н (рівні ЛДГ $\leq 1 \times$ VMH від дня 29 до дня 183) становив 0,536 у групі равулізумабу та 0,494 в групі екулізумабу. Скориговане відношення шансів при порівнянні равулізумабу та екулізумабу становило 1,187 (95% ДІ: 0,796; 1,769). Нижня межа 95% ДІ була вищою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні 0,39. Равулізумаб також досяг статистично значущого показника не меншої ефективності порівняно з екулізумабом за всіма 4 ключовими вторинними кінцевими точками. Результати за всіма ключовими вторинними кінцевими точками свідчили на користь равулізумабу. Середня відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до дня 183 становила -76,84% в групі равулізумабу та -76,02% в групі екулізумабу. Середня різниця між групами лікування становила -0,83% (95% ДІ: -5,21%; 3,56%). Верхня межа 95% ДІ була нижчою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні 20%. Середня зміна загального показника втоми за опитувальником FACIT від вихідного рівня до дня 183 становила 7,07 у групі равулізумабу та 6,40 у групі екулізумабу. Середня різниця між групами лікування становила 0,67% (95% ДІ: -1,21; 2,55). Нижня межа 95% ДІ була вищою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні -5. Проривний гемоліз спостерігався у 4,0% пацієнтів у групі равулізумабу та у 10,7% пацієнтів у групі екулізумабу. Різниця між групами лікування становила -6,7% (95% ДІ: -14,21%; 0,18%). Верхня межа 95% ДІ була нижчою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні 20%. Проривний гемоліз до дня 183 спостерігався у 68,0% пацієнтів у групі равулізумабу та у 64,5% пацієнтів у групі екулізумабу. Різниця між групами лікування становила 2,9% (95% ДІ: -8,80%; 14,64%). Нижня межа 95% ДІ була вищою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні -20%.

Переклад вірно

Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12 2023 р.

	<ul style="list-style-type: none"> Оскільки статистично значущий показник не меншої ефективності був досягнутий як за комбінованою первинною кінцевою точкою, так і за всіма 4 ключовими вторинними кінцевими точками, оцінювали більшу ефективність за попередньо визначеною процедурою багаторівневої перевірки, яка починалася з оцінки проривного гемолізу. Різниця між групами лікування в частоті випадків проривного гемолізу ($p = 0,0558$) не досягла попередньо визначеного порогу значущості щодо не меншої ефективності, тому подальша перевірка не проводилася. Частота випадків ПГ була більше ніж удвічі вищою в групі екулізумабу (13 пацієнтів із 15 епізодами), ніж у групі равулізумабу (5 пацієнтів із 5 епізодами). Ця різниця була асоційована із субоптимальним інгібуванням C5 у пацієнтів, які отримували екулізумаб (див. результати оцінки ФК/ФД).
	<ul style="list-style-type: none"> Аналіз у підгрупах проводили за рандомізаційними факторами стратифікації, якими при оцінюванні комбінованої первинної кінцевої точки та ключових вторинних кінцевих точок були трансфузійний анамнез і концентрація ЛДГ на вихідному рівні, а також стать, раса, регіон і вік. У цих аналізах не використовувалися підгрупи з чутливими даними. Точкові оцінки в більшості підгруп свідчили на користь равулізумабу. <p>Увесь період дослідження:</p> <p>Відповіді на лікування, які спостерігалися в період початкової оцінки за комбінованою первинною кінцевою точкою та всіма вторинними кінцевими точками ефективності, зберігалися протягом усього дослідження. Довгострокові дані пацієнтів із ПНГ, які брали участь у додатковому періоді дослідження ALXN1210-PNH-301 та перебували під спостереженням приблизно 5,84 року, демонструють тривалу ефективність і контроль захворювання, про що свідчить контроль внутрішньосудинного гемолізу (нормалізація рівня ЛДГ) та зменшення ступеня клінічних проявів ПНГ, таких як анемія, проривний гемоліз і переливання крові.</p> <ul style="list-style-type: none"> В обох групах відсоток пацієнтів, які уникли трансфузії, залишався стабільним протягом періоду початкової оцінки та протягом додаткового періоду. Протягом кожного року додаткового періоду від 66,26% до 75,65% пацієнтів досягали уникнення трансфузій. В обох групах лікування відсоток пацієнтів, які досягли ЛДГ-Н у період початкової оцінки, стабільно зберігався протягом додаткового періоду. Аналогічно, відсоткова зміна концентрації ЛДГ, зміна показників оцінки втоми за шкалою FACIT від вихідного рівня, частота випадків ПГ і відсоток пацієнтів зі стабілізацією рівня гемоглобіну, що спостерігалися протягом періоду початкової оцінки, зберігалися під час лікування равулізумабом протягом усього додаткового періоду.

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12.20 25 р.

21. Результати безпеки

Період початкової оцінки:

- У цьому дослідженні равулізумаб був безпечним і добре переносився, профіль безпеки був подібним до профілю безпеки екулізумабу в дорослих пацієнтів із ПНГ.
 - Найчастішим ПЯ був головний біль, який виникав у приблизно однакової частки пацієнтів в обох групах (равулізумаб: 36,0%, екулізумаб: 33,1%).
 - У період початкової оцінки не було жодного випадку смерті або припинення прийому досліджуваного препарату через виникнення ПЯ.
 - Відсоток пацієнтів із СПЯ був приблизно однаковим в обох групах лікування (равулізумаб: 8,8%, екулізумаб: 7,4%).
 - Випадків менінгококової інфекції зареєстровано не було.
 - Частота розвитку АЛЗ була подібною в обох групах лікування (під час лікування у 0,8% пацієнтів у кожній із груп розвинулися АЛЗ), причому АЛЗ не чинили помітного впливу на ФК, ФД, ефективність або безпеку.
- Лікування равулізумабом від введення першої дози до завершення дослідження:
- Починаючи з першої дози равулізумабу та протягом усього періоду дослідження найчастішими ПЯ, що виникли під час лікування (>15% пацієнтів у групі равулізумабу) в термінах переважного використання були головний біль (28,7%), інфекція верхніх дихальних шляхів (24,6%), гарячка (19,7%), назофарингіт (18,9%), COVID-19 (17,2%) та артралгія (15,2%).

• Вісім пацієнтів, які отримували равулізумаб, померли, усі — протягом додаткового періоду. Причинами смерті були COVID-19, легеневий сепсис, септичний шок, зупинка серця, аспірація, внутрішньочерепна інфекція, сепсис та менінгококовий сепсис.

Ще 3 пацієнти припинили участь у дослідженні через ПЯ, що виникли під час додаткового періоду, та згодом померли (сепсис, аденокарцинома легені та гострий мієлоїдний лейкоз). Дослідник оцінив внутрішньочерепну інфекцію як ПЯ, що може бути пов'язане з досліджуваним препаратом, а менінгококовий сепсис — як ПЯ, що пов'язане з досліджуваним препаратом.

• Вісім пацієнтів припинили прийом равулізумабу через виникнення ПЯ (мієлодиспластичний синдром [3 випадки], порушення мозкового кровообігу, сепсис [2 випадки], аденокарцинома легені та гострий мієлоїдний лейкоз). Дослідник оцінив ПЯ як такі, що не пов'язані з досліджуваним препаратом, за винятком гострого мієлоїдного лейкозу, який дослідник оцінив як ПЯ, що з низькою ймовірністю може бути пов'язане з досліджуваним препаратом.

• У 9 пацієнтів виникли ПЯ, які відповідали визначеним протоколом критеріям СПСЯ (тромбоз периферичних артерій; ішемічна хвороба серця; порушення мозкового кровообігу, нестабільна стенокардія, тромбоз глибоких вен, гострий інфаркт міокарда, емболія легеневої артерії та тромбоз мозкових вен).

• Протягом додаткового періоду було зареєстровано один випадок менінгококового сепсису з летальним наслідком.

• У 4 пацієнтів із послідовністю лікування Rav/Rav та у 2 пацієнтів із послідовністю лікування Ecu/Rav під час лікування

равулізумабом було отримано позитивний результат тесту на наявність АЛЗ. У більшості підтверджених випадків титри АЛЗ у пацієнтів обох груп лікування були низькими протягом усього

період лікування вірно
БАНК А.О.
Гідлис
Фахівець з регуляторних питань
2023 р.

	<p>дослідження; результати не мали помітного впливу на ФК, ФД, ефективність або безпеку.</p> <p>Перехідна когорта:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Найчастішими ПЯ (виникли у >10% усіх пацієнтів) у термінах переважного використання були COVID-19 (n = 9 [34,6%]) та астенія (n = 4 [15,4%]). • У перехідній когорті не було зареєстровано випадків смерті. • Жоден пацієнт не вибув із дослідження та не припинив прийом досліджуваного препарату через виникнення ПЯ. • Не було ПЯ, які б відповідали визначеним протоколом критеріям СПСЯ. • Випадків менінгококової інфекції зареєстровано не було. <p>У жодного пацієнта в перехідній когорті не було позитивних результатів тесту на АЛЗ на вихідному рівні та не спостерігалось розвитку АЛЗ під час лікування протягом усього дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Сприятливий профіль користі/ризиків равулізумабу в цьому дослідженні підтверджує доцільність його використання для лікування пацієнтів з аГУС, у тому числі тих, які перейшли з екулізумабу на равулізумаб.</p> <p><u>Період початкової оцінки:</u></p> <p>За комбінованою первинною кінцевою точкою та за всіма 4 ключовими вторинними кінцевими точками ефективності равулізумаб досяг статистично значущого показника не меншої ефективності порівняно з екулізумабом, причому різниця між групами лікування незмінно свідчить на користь равулізумабу. Порівняно з екулізумабом равулізумаб забезпечував кращий контроль захворювання, про що свідчить негайне, повне та стійке інгібування кінцевого компонента системи комплементу протягом усього 26-тижневого періоду лікування.</p> <p><u>Лікування равулізумабом:</u></p> <p>Контроль захворювання, досягнутий протягом початкового 26-тижневого лікування равулізумабом, у більшості пацієнтів зберігався протягом усього додаткового періоду, причому лише в малій кількості випадків рівень вільного C5 перевищував 0,5 мкг/мл. Частота випадків проривного гемолізу в часовій динаміці при лікуванні равулізумабом у додатковий період узгоджувалася з відомим профілем равулізумабу.</p> <p><u>Перехідна когорта:</u></p> <p>У пацієнтів перехідної когорти контроль захворювання зберігався протягом періоду дослідження, випадків ПГ зареєстровано не було. Сукупність клінічних даних, зібраних до завершення дослідження ALXN1210-PNH-301, демонструє, що поліпшення клінічних симптомів ПНГ та характеристик захворювання зберігалися протягом тривалого лікування равулізумабом, і підтверджує сприятливий профіль користі-ризиків лікування равулізумабом у пацієнтів із ПНГ.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">_____ /підпис/</p> <p>(підпис) _____ Йогест Пател (Yogest Patel)</p> <p>(ПІБ) _____</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
_____ 2025 р.

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

Clinical study report №2

ALXN1210-aHUS-311

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ULTOMIRIS® (INN-ravulizumab)
2. Applicant	ALEXION EUROPE SAS 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France
3. Manufacturer	<i>Batch release of finished product</i> Alexion Pharma International Operations Limited <i>Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF):</i> College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland
4. Studies conducted:	• yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	ALXN1210-aHUS-311: Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-naïve Adult and Adolescent Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	From 18 Mar 2017 (First patient treated) till 24 Jan 2023 (Last patient completed last study visit)
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Patients were enrolled at 41 sites in 14 countries (Australia, Austria, Belgium, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Korea, Russia, Spain, Taiwan, the United Kingdom, and the United States).
9. Number of trial subjects	<u>Planned:</u> Approximately 55 patients were planned for enrollment. <u>Analyzed:</u> 58 patients
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<u>Primary:</u> The primary objective of the study was to assess the efficacy of ravulizumab in complement inhibitor treatment-naïve adolescent and adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA) as characterized by thrombocytopenia, hemolysis, and renal impairment. <u>Secondary:</u> -To characterize the safety and tolerability of ravulizumab in this patient population - To evaluate the efficacy of ravulizumab by additional efficacy measures - To characterize the pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) of ravulizumab - To evaluate the long-term safety and efficacy of ravulizumab

11. Clinical trial design	Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-naïve Adult and Adolescent Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)
12. Main inclusion criteria	Eligibility was limited to patients (age ≥ 12 years) weighing ≥ 40 kg with evidence of TMA (including thrombocytopenia, evidence of hemolysis, and kidney injury) based on platelet count, LDH, and serum creatinine level, including patients with onset of TMA after kidney transplant and patients with onset of TMA postpartum, and had been vaccinated against meningococcal infection. Key exclusion criteria included ADAMTS13 (“a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) deficiency; Shiga toxin-related hemolytic uremic syndrome (HUS); positive direct Coombs test; history of heart, lung, small bowel, pancreas, or liver transplant; kidney diseases other than aHUS; acute antibody-mediated rejection; plasma exchange/plasma infusion ≥ 28 days; and chronic dialysis (defined as dialysis on a regular basis as renal replacement therapy for end-stage kidney disease [ESKD]).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Ravulizumab was supplied as a sterile, preservative-free 10-mg/mL solution in single-use vials, designed for administration via IV infusion by diluting into commercially available saline (0.9% sodium chloride injection).
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>Patients were prohibited from receiving any of the following medications and procedures at any time after the first dose of study drug for all patients in the study (even those who discontinued ravulizumab treatment but remained in study) until completion of the study or early termination of the patient from the study:</p> <p>Eculizumab or other complement inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of any other investigational drug or device as part of a clinical study • Intravenous immunoglobulin (unless for an unrelated medical need, eg, hypogammaglobinemia) • Rituximab • Plasma exchange/plasma infusion • New dialysis within the first 48-hour period following the first dose of ravulizumab unless there was a compelling medical need as assessed by (1) hypervolemia unresponsive to diuretics, (2) refractory electrolyte imbalance, or (3) new-onset uremic encephalopathy. Exceptions must have been approved prior to administration of dialysis on a case-by-case basis by Alexion. <p>The following concomitant medications and procedures were allowed under certain circumstances and with the following restrictions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of other immunosuppressive therapies (such as steroids, mTORi [eg, sirolimus, everolimus], CNI [eg, cyclosporine or tacrolimus]) during the study were not allowed unless: a) part of an established post-transplant antirejection regimen, or b) patient had confirmed anti-complement factor antibodies requiring immunosuppressive therapy, or c) steroids were being used for a condition other than aHUS (eg, asthma), or d) steroids initiated empirically prior to enrollment and were being tapered as standard of care.
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary: Complete TMA Response during the 26-week Initial Evaluation Period, as evidenced by normalization of hematologic parameters</p>

	<p>(platelet count and LDH) and $\geq 25\%$ improvement in serum creatinine from baseline. Patients must meet all Complete TMA Response criteria at 2 separate assessments obtained at least 4 weeks (28 days) apart, and any measurement in between.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Time to Complete TMA Response - Complete TMA Response status over time - Dialysis requirement status - Observed value and change from baseline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) - Chronic kidney disease (CKD) stage, as evaluated by eGFR at select target days and classified as improved, stable (no change), or worsened compared to baseline - Observed value and change from baseline in hematologic parameters (platelets, LDH, hemoglobin) - Increase in hemoglobin of ≥ 20 g/L from baseline, observed at 2 separate assessments obtained at least 4 weeks (28 days) apart, and any measurement in between - Change from baseline in quality of life (QoL), as measured by EuroQol 5-Dimension 3-Level (EQ-5D-3L; all patients), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Questionnaire version 4 (patients ≥ 18 years of age), and Pediatric FACIT-Fatigue Questionnaire (patients < 18 years of age) - TMA parameters in patients who discontinued treatment but remained in the study
17. Criteria for evaluation safety	The long-term safety and tolerability of ravulizumab was evaluated by physical examinations, vital signs, electrocardiograms (ECGs), laboratory assessments, and incidence of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs). The proportion of patients who developed antidrug antibodies (ADAs) was also assessed.
18. Statistical methods	Data were presented using summary tables, figures, and by-patient listings. Continuous variables were summarized using descriptive statistics, including number of observations and mean, standard deviation (SD), median, minimum, and maximum values. Categorical variables were summarized by frequency counts and percentage of patients.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	In the FAS, mean age at the time of first infusion was 42.2 years; 66.1% of patients were female; 51.8% were White and 26.8% were Asian. At baseline, 30 (53.6%) patients met the protocol-specified TMA criteria at Day 1 based on central laboratory results. The mean age at the time of first aHUS symptoms was 41.49 years. At baseline (within 5 days of the first dose of ravulizumab), 29 (51.8%) of the 56 patients in the FAS had received kidney dialysis related to kidney failure caused by aHUS. Eight (14.3%) patients had a kidney transplant prior to entering the study. The majority of patients (48 of 56 patients) evaluated at baseline were CKD Stage 4 or 5, with 39 (72.2%) patients being Stage 5.
20. Efficacy results	<p>Initial Evaluation Period</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complete TMA Response during the Initial Evaluation Period, the primary efficacy endpoint, was achieved by 53.6% (30/56) of patients in the FAS (95% CI: 39.6%, 67.5%). The median time to Complete TMA Response was 86 days following the first dose of ravulizumab. <ul style="list-style-type: none"> o Hematologic normalization, defined as normalization of both LDH and platelets, was achieved by 73.2% (41/56) of patients, with normalization of platelet count in 83.9% (47/56) of patients and normalization of LDH in 76.8% (43/56) of patients during the Initial Evaluation Period. o $\geq 25\%$ improvement in serum creatinine from baseline was

achieved by 58.9% (33/56) of patients during the Initial Evaluation Period.

- Hemoglobin response (hemoglobin increase ≥ 20 g/L from baseline with a confirmatory result) was achieved during the Initial Evaluation Period by 71.4% (40/56) of patients.

- Dialysis was discontinued for 18 of 25 patients who were on dialysis at the start of the Initial Evaluation Period. Six patients initiated dialysis during the Initial Evaluation Period; 3 of these 6 patients started and stopped dialysis during the Initial Evaluation Period.

- Shifts to less severe CKD stage were observed in 68.1% (32/47) of patients with available baseline and Day 183 data, including 6 patients who improved from ESKD to normal renal function (ie, by 5 CKD stages).
o Mean eGFR increased from 15.86 mL/min/1.73 m² at baseline to 51.83 mL/min/1.73 m² at the end of the Initial Evaluation Period (Day 183).
o Nineteen of the 30 patients who had a Complete TMA Response continued to have improved renal function after achieving Complete TMA Response, as assessed by an improvement in CKD stage from the time of Complete TMA Response to Day 183.

- Patients reported better QoL during the study, with a clinically meaningful ≥ 3 -point improvement from baseline in FACIT Fatigue score by Day 29 in 37 (84.1%) of the 44 patients with available data. Mean improvements in FACIT-Fatigue score and EQ-5D-3L score from baseline to Day 183 were 19.15 and 0.22, respectively.

Extension Period

Responses observed during the Extension Period demonstrated continued improvement or maintenance of stable disease throughout the duration of the study for the primary endpoint and all of the secondary efficacy and QoL endpoints:

- Complete TMA Response was achieved by 64.3% (36/56) of the patients in the FAS (95% CI: 50.8%, 77.7%). In addition to the 30 patients who achieved Complete TMA Response during the Initial Evaluation Period, 6 more patients had a confirmed Complete TMA Response during the Extension Period. The median time to Complete TMA Response was 86 days following the first dose of ravulizumab; the latest response was observed at 1359 days.

o Hematologic normalization was achieved by 85.7% (48/56) of the patients, with normalization of platelet count in 85.7% (48/56) of patients and normalization of LDH in 87.5% (49/56) of patients through the end of study

o $\geq 25\%$ improvement in serum creatinine from baseline was achieved by 66.1% (37/56) of patients through the end of study.

- Hemoglobin response (hemoglobin increase ≥ 20 g/L from baseline with a confirmatory result) was achieved by 83.9% (47/56) of patients through the end of study.

- A total of 20 of 25 patients who were on dialysis at the start of the Initial Evaluation Period discontinued dialysis during the study; 2 of these patients discontinued dialysis during the Extension Period.

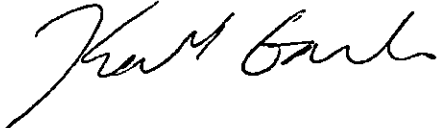
- Shifts to less severe CKD stage were observed in 70.5% (31/44) of patients with available baseline and Week 52 (Day 351) data and in 72.2% (26/36) of patients with available Year 2 (Day 743) data.

o Improvement noted in mean eGFR was observed by Week 26 and sustained through the end of study.

- The mean improvement from baseline in FACIT-Fatigue score and EQ-5D-3L score observed by Week 26 (Day 183) continued at Week 52 (Day 351) and was maintained through the end of the study.

21. Safety results

- Ravulizumab was well tolerated during the study, with no unexpected safety concerns in the 58 complement inhibitor-naïve adult patients treated in the study for up to 267 weeks.

	<ul style="list-style-type: none"> - The most frequently reported AEs (reported at least once by > 20% patients over the course of the study) were headache, diarrhea, vomiting, nausea, arthralgia, hypertension, pyrexia, cough, dyspnea, and urinary tract infection. - Four deaths were reported during the Initial Evaluation Period: 1 death was due to a pretreatment SAE (cerebral artery thrombosis) and 3 deaths were due to treatment-emergent SAEs (septic shock, 2 patients; hemorrhage intracranial, 1 patient). One patient died (cardiac failure acute) during the Extension Period. All of the deaths were assessed by the Investigator as unrelated to ravulizumab. - 38 (65.5%) patients experienced 1 or more SAEs (138 events); the most frequently reported SAEs were pneumonia (n = 5, 8.6%), end stage renal disease and hypertension (n = 3, 5.2% each). Three patients had SAEs that were considered possibly related to ravulizumab by the Investigator: 1 patient had Escherichia pyelonephritis and leukopenia, 1 patient had immune thrombocytopenic purpura, and 1 patient had pneumonia and dermatitis bullous. - Three (5.2%) patients discontinued study treatment and withdrew from the study due to an SAE (autoimmune hemolytic anemia, hemorrhage intracranial, and immune thrombocytopenic purpura). - No meningococcal infections were reported. - Two treatment-emergent (3.4%) ADA positive responses were observed, with low titers, non-neutralizing, and with no apparent impact on PK, PD, or safety.
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> - Ravulizumab was well tolerated by patients throughout the study, with no unexpected safety concerns in the 58 complement inhibitor treatment-naïve adult patients with aHUS. The observed safety profile is consistent with the known safety profile of ravulizumab. - Body weight-based dosing with ravulizumab provided immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement in adult patients with complement-mediated TMA, as demonstrated by reductions in serum free C5 levels. - Complete TMA Response, defined as normalization of LDH and platelet count with at least 25% improvement in serum creatinine, was achieved by 53.6% (95% CI: 39.6%, 67.5%) of patients at 26 weeks. During the Extension Period, an additional 6 patients achieved Complete TMA Response increasing the proportion to 64.3% (95% CI: 50.8%, 77.7%). - The final efficacy analysis for the study on all patients treated with ravulizumab over a median treatment duration of 130.36 weeks confirmed long-term treatment response (ie, control of TMA) and clinical benefit through improvement in renal function as measured by eGFR. - Patients treated with ravulizumab also reported clinically meaningful reduction in fatigue which continued after the Initial Evaluation Period. - Ravulizumab was well tolerated in this critically ill patient population. The favorable benefit/risk profile of ravulizumab in this study supports its use for the treatment of adult patients with aHUS.
Applicant (registration certificate holder)	<p>Full Name: Katherine Garlo</p> <p>Signature: </p>

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

Звіт про клінічне випробування № 2

ALXN1210-aHUS-311

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	УЛЬТОМИПІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)
2. Заявник	Спрощене акціонерне товариство АЛЕКСІОН ЮРОП (ALEXION EUROPE SAS) 103-105 ру Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франція (103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret, France)
3. Виробник	Випуск серії готового лікарського засобу: Алексіон Фарма Інтернешнл Оперейшнз Лімітед (Alexion Pharma International Operations Limited) Виробничі потужності Алексіон в Дубліні (ADMF): Коледж Бізнес енд Технолоджі Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублін 15, D15 R925, Ірландія (Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF): College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland)
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). Інше. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ALXN1210-aHUS-311: одноступеневе дослідження з оцінки застосування препарату ALXN1210 у пацієнтів дорослого та підліткового віку з атипичним гемолітико-уремічним синдромом (аГУС), які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	З 18 березня 2017 р. (перший пацієнт почав отримувати лікування) до 24 січня 2023 р. (останній пацієнт завершив останній візит у межах дослідження)

Переклад Вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
16.10.2023

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Пацієнтів набирали у 41 дослідницькому центрі в 14 країнах (Австралія, Австрія, Бельгія, Канада, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Корея, Росія, Іспанія, Тайвань, Сполучене Королівство та США).
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: планувалося включити в дослідження приблизно 55 пацієнтів. Проаналізовано: 58 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Основна мета дослідження полягала в тому, щоб оцінити ефективність равулізумабу в пацієнтів підліткового та дорослого віку з атипичним гемолітико-уремічним синдромом (аГУС), які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу, у пригніченні опосередкованої комплементом тромботичної мікроангіопатії (ТМА), що характеризується тромбоцитопенією, гемолізом і порушенням функції нирок. Вторинні цілі: - Охарактеризувати безпечність і переносимість равулізумабу в досліджуваній популяції пацієнтів - Оцінити ефективність равулізумабу за додатковими показниками ефективності - Охарактеризувати фармакокінетику (ФК)/фармакодинаміку (ФД) равулізумабу - Оцінити довгострокову безпечність та ефективність равулізумабу
11. Дизайн клінічного випробування	Одногрупове дослідження з оцінки застосування препарату ALXN1210 у пацієнтів дорослого та підліткового віку з атипичним гемолітико-уремічним синдромом (аГУС), які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу
12. Основні критерії включення	У дослідження включалися лише пацієнти (віком ≥ 12 років) вагою ≥ 40 кг, у яких були наявні ознаки ТМА (зокрема тромбоцитопенія, гемоліз та ураження нирок), визначені за кількістю тромбоцитів, рівнем лактатдегідрогенази (ЛДГ) та рівнем креатиніну в сироватці крові (в тому числі пацієнти з початком ТМА після трансплантації нирки та пацієнтки з початком ТМА після пологів), та які були вакциновані проти менінгококової інфекції. Основними критеріями невключення були дефіцит ADAMTS13 (дезінтегрину та металопротеїнази з мотивом тромбоспондину 1 типу, член 13); гемолітико-уремічний синдром (ГУС), пов'язаний із токсином Шига; позитивний результат прямої проби Кумбса; перенесена трансплантація серця, легені, тонкої кишки, підшлункової залози або печінки; захворювання нирок, окрім аГУС; гостре відторгнення трансплантата, опосередковане антитілами; плазмообмін/інфузія плазми протягом ≥ 28 днів; хронічний діаліз (діаліз на регулярній основі як замісна ниркова терапія при термінальній стадії ниркової недостатності [ТЧНН]).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Равулізумаб постачався у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах, який розводиться комерційно доступним фізіологічним розчином (натрію хлорид 0,9% для ін'єкцій) і вводиться шляхом в/в інфузії.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12.2025 р.

15. Супутня терапія	<p>Усім пацієнтам (навіть тим, хто припинив лікування равулізумабом, але залишився в дослідженні) заборонялося застосовувати будь-які з наведених нижче лікарських засобів і процедур у будь-який час від введення першої дози досліджуваного препарату до завершення дослідження або передчасного вибуття пацієнта з дослідження:</p> <p>Екулізумаб або інші інгібітори комплементу</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування будь-якого іншого експериментального препарату або пристрою в межах того чи іншого клінічного дослідження
	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (за винятком медичних потреб, не пов'язаних із дослідженням, наприклад, у разі гіпогаммаглобулінемії) • Ритуксимаб • Плазмообмін/інфузія плазми • Проведення діалізу протягом перших 48 годин після введення першої дози равулізумабу, за винятком виникнення нагальної медичної потреби, а саме: (1) гіперволемії, яка не реагує на діуретики, (2) рефрактерного електролітного дисбалансу, (3) нового епізоду уремичної енцефалопатії. Винятки мали бути підтверджені компанією Алексіон перед проведенням діалізу в кожному окремому випадку. <p>Зазначені далі супутні лікарські засоби та процедури були дозволені за певних обставин і з деякими обмеженнями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження не дозволялося застосування інших імуносупресивних препаратів (як-от стероїди, інгібітори mTOR-рецепторів [наприклад, сиролімус, еверолімус], інгібітори кальциневрину [наприклад, циклоспорин або такролімус]), за винятком випадків, коли: а) це було складовою частиною призначеної терапії проти відторгнення трансплантата, або б) у пацієнта було виявлено антитіла до фактора комплементу, що потребувало імуносупресивної терапії, або с) стероїди використовувалися для лікування іншого захворювання, ніж аГУС (наприклад, астми), або d) прийом стероїдів було розпочато емпірично до включення в дослідження з поступовим зменшенням дози відповідно до стандарту лікування.



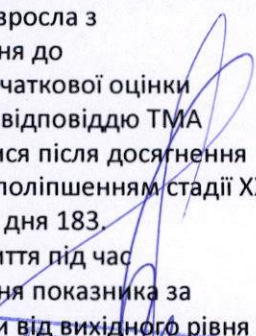
Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 15.12.2025 р.

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинні:</u> Повна відповідь ТМА на лікування протягом 26-тижневого періоду початкової оцінки, про що свідчили нормалізація гематологічних показників (кількість тромбоцитів і рівень ЛДГ) та підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на $\geq 25\%$ від вихідного значення. Пацієнти мали відповідати всім критеріям повної відповіді ТМА за двома окремими оцінками, отриманими з інтервалом щонайменше 4 тижні (28 днів), та за будь-яким проміжним вимірюванням. <u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Час до повної відповіді ТМА - Статус повної відповіді ТМА в часовій динаміці - Статус потреби в діалізі - Спостережуване значення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та його зміна від вихідного рівня - Стадія хронічної хвороби нирок (ХХН), оцінена за показником рШКФ у вибрані цільові дні та класифікована як поліпшена, стабільна (без змін) або погіршена відносно вихідного рівня - Спостережувані гематологічні показники (тромбоцити, ЛДГ, гемоглобін) та їх зміна від вихідного рівня - Підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 20 г/л від вихідного рівня за двома окремими оцінками, отриманими з інтервалом щонайменше 4 тижні (28 днів), та за будь-яким проміжним вимірюванням - Зміна якості життя (QoL) від вихідного рівня, що визначалася за показником Європейського опитувальника для оцінки якості життя в 5 категоріях по 3 рівнях (EQ-5D-3L; усі пацієнти), опитувальника для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічного захворювання (FACIT)–Втома, версія 4 (пацієнти ≥ 18 років) та педіатричного опитувальника FACIT–Втома (пацієнти < 18 років) - Показники ТМА в пацієнтів, які припинили лікування, але залишилися в дослідженні
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Довгострокову безпечність і переносимість раваліумабу оцінювали за даними фізикальних обстежень, основними фізіологічними показниками, електрокардіограмами (ЕКГ), результатами лабораторних аналізів, частотою виникнення побічних явищ (ПЯ) і серйозних побічних явищ (СПЯ). Також визначали частку пацієнтів, у яких розвинулися антитіла до лікарського засобу (АЛЗ).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Дані були представлені у вигляді зведених таблиць, рисунків і списків пацієнтів. Неперервні змінні було узагальнено за описовими статистичними даними, зокрема представлено кількість спостережень та середнє значення, стандартне відхилення (СВ), медіанне, мінімальне та максимальне значення. Категорійні змінні було узагальнено за чисельними та відсотковими значеннями частотності для кожної категорії пацієнтів.</p>


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 10.12.2025 р.

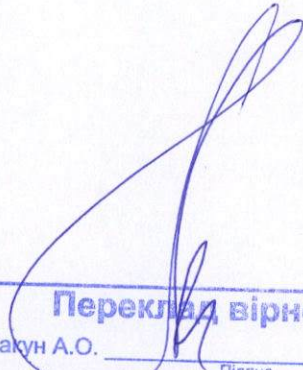
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>У популяції для повного аналізу (ППА) середній вік на момент першої інфузії становив 42,2 року; 66,1% пацієнтів були жіночої статі; 51,8% були представниками європеїдної раси, 26,8% склали азіяці. На вихідному рівні 30 (53,6%) пацієнтів у день 1 відповідали визначеним протоколом критеріям ТМА згідно з результатами аналізу, отриманими в центральній лабораторії. Середній вік на момент появи перших симптомів аГУС становив 41,49 року. На вихідному рівні (протягом 5 днів після введення першої дози равалізумабу) 29 (51,8%) із 56 пацієнтів у ППА отримували гемодіаліз у зв'язку з нирковою недостатністю, спричиненою аГУС. Вісім (14,3%) пацієнтів перенесли трансплантацію нирки до участі в дослідженні. Більшість пацієнтів (48 із 56 пацієнтів), обстежених на вихідному рівні, мали ХХН 4 або 5 стадії, при цьому 39 (72,2%) пацієнтів мали 5 стадію.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Період початкової оцінки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Протягом періоду початкової оцінки повна відповідь ТМА (первинна кінцева точка ефективності) була досягнута в 53,6% (30/56) пацієнтів у ППА (95% ДІ: 39,6%; 67,5%). Медіана часу до повної відповіді ТМА становила 86 днів після введення першої дози равалізумабу. <ul style="list-style-type: none"> o Протягом періоду початкової оцінки нормалізації гематологічних показників, що визначалася як нормалізація рівнів ЛДГ і тромбоцитів, досягли 73,2% (41/56) пацієнтів, при цьому рівень тромбоцитів нормалізувався у 83,9% (47/56) пацієнтів, рівень ЛДГ — у 76,8% (43/56) пацієнтів. o Протягом періоду початкової оцінки підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на $\geq 25\%$ від вихідного значення досягли 58,9% (33/56) пацієнтів. - Протягом періоду початкової оцінки відповідь гемоглобіну (підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 20 г/л від вихідного значення з підтверджувальним результатом) відзначалася у 71,4% (40/56) пацієнтів. - У 18 з 25 пацієнтів, які на початку періоду початкової оцінки перебували на діалізі, його застосування було припинено. Шести пацієнтам було розпочато діаліз протягом періоду початкової оцінки; трьом із цих 6 пацієнтів діаліз було розпочато та припинено протягом періоду початкової оцінки. - Зменшення ступеня тяжкості ХХН спостерігалось у 68,1% (32/47) пацієнтів із наявними даними на момент включення в дослідження та на день 183, в тому числі у 6 пацієнтів, у яких відбулося поліпшення від ТСНН до нормальної функції нирок (тобто, на 5 стадій ХХН). o Середня рШКФ зросла з 15,86 мл/хв/1,73 м² на початку дослідження до 51,83 мл/хв/1,73 м² наприкінці періоду початкової оцінки (день 183). o У 19 з 30 пацієнтів із повною відповіддю ТМА функція нирок продовжувала поліпшуватися після досягнення повної відповіді ТМА, що оцінювалося за поліпшенням стадії ХХН від часу настання повної відповіді ТМА до дня 183. Пацієнти відзначали поліпшення якості життя під час дослідження; клінічно значуще покращення показника за опитувальником FACIT–Втома на ≥ 3 пункти від вихідного рівня до дня 29 спостерігалось у 37 (84,1%) із 44 пацієнтів із наявними


 Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 2022 р.

	<p>даними. Середнє поліпшення показників за опитувальниками FACIT–Втома та EQ-5D-3L від вихідного рівня до дня 183 становило 19,15 та 0,22 бала відповідно.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>- Равулізумаб добре переносився під час дослідження, без неочікуваних проблем безпеки у 58 дорослих пацієнтів, які раніше не застосовували інгібітори комплементу та отримували лікування протягом 267 тижнів.</p> <p>- Найчастішими ПЯ (про які повідомляли принаймні один раз протягом дослідження >20% пацієнтів) були головний біль, діарея, блювання, нудота, артралгія, гіпертензія, гарячка, кашель, задишка та інфекція сечовивідних шляхів.</p> <p>- Протягом періоду початкової оцінки було зареєстровано чотири випадки смерті: 1 випадок смерті стався внаслідок СПЯ, наявного до початку лікування (тромбоз мозкової артерії), а 3 випадки смерті були спричинені СПЯ, що виникло під час лікування (септичний шок — 2 пацієнти; внутрішньочерепний крововилив — 1 пацієнт). Один пацієнт помер (гостра серцева недостатність) під час додаткового періоду. За оцінкою дослідників, жоден із випадків смерті не був пов'язаний із застосуванням равулізумабу.</p> <p>- У 38 (65,5%) пацієнтів виникло щонайменше 1 СПЯ (138 явищ); найчастішими СПЯ були пневмонія (n = 5; 8,6%), термінальна стадія ниркової недостатності та гіпертензія (n = 3; 5,2% для кожного явища). У трьох пацієнтів виникли СПЯ, які, за оцінкою дослідників, могли бути пов'язані з равулізумабом: в 1 пацієнта — ешерихіозний пієлонефрит та лейкопенія, в 1 — імунна тромбоцитопенічна пурпура, в 1 — пневмонія та бульозний дерматит.</p> <p>- Трое (5,2%) пацієнтів припинили прийом досліджуваного препарату та вибули з дослідження через СПЯ (аутоімунна гемолітична анемія, внутрішньочерепний крововилив та імунна тромбоцитопенічна пурпура).</p> <p>- Випадків менінгококової інфекції зареєстровано не було.</p> <p>- Під час лікування спостерігалось 2 випадки (3,4%) позитивного результату тесту на АЛЗ; антитіла мали низькі титри, не були нейтралізуючими та не чинили помітного впливу на ФК, ФД або безпеку.</p>


Переклад вірно
 Багун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань _____
 _____ 2022 р.

22. Висновок (заключення)	<p>- Равулізумаб добре переносився пацієнтами протягом усього дослідження, без неочікуваних проблем безпеки у 58 дорослих пацієнтів з аГУС, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу. Спостережуваний профіль безпеки відповідав встановленому профілю безпеки равулізумабу.</p> <p>- Дозування равулізумабу на основі маси тіла забезпечувало негайне, повне та стійке інгібування кінцевого компонента комплементу в дорослих пацієнтів із комплемент-опосередкованою ТМА, про що свідчило зниження рівня вільного C5 у сироватці крові.</p> <p>- Повна відповідь ТМА, що визначалася як нормалізація рівнів ЛДГ і тромбоцитів із підвищенням рівня сироваткового креатиніну щонайменше на 25%, була досягнута у 53,6% пацієнтів (95% ДІ: 39,6%; 67,5%) на тижні 26. Протягом додаткового періоду ще 6 пацієнтів досягли повної відповіді ТМА, збільшивши цю частку до 64,3% (95% ДІ: 50,8%; 77,7%).</p> <p>- Заключний аналіз ефективності в популяції всіх учасників дослідження, які отримували равулізумаб у середньому протягом 130,36 тижня, підтвердив довгострокову відповідь на лікування (тобто, контроль ТМА) та клінічну користь у вигляді поліпшення функції нирок, визначеного за рШКФ.</p> <p>- Крім того, пацієнти, які отримували равулізумаб, повідомляли про клінічно значуще зменшення втоми, яке зберігалось після періоду початкової оцінки.</p> <p>- Равулізумаб добре переносився в цій популяції критично хворих пацієнтів. Сприятливий профіль користі/ризиків равулізумабу в цьому дослідженні підтверджує доцільність його застосування для лікування дорослих пацієнтів з аГУС.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/</p> <p>(підпис)</p> <p>Катаріна Гарло (Katherine Garlo)</p> <p>(ПІБ)</p>


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____
 Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12 2025 р.

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

Clinical study report №3

ALXN1210-PNH-302

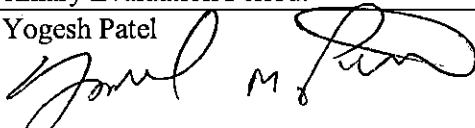
1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ULTOMIRIS® (INN-ravulizumab)
2. Applicant	ALEXION EUROPE SAS 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France
3. Manufacturer	<i>Batch release of finished product</i> Alexion Pharma International Operations Limited <i>Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF):</i> College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland
4. Studies conducted:	• yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	ALXN1210-PNH-302: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	From 05 Jun 2017 (first patient treated) till 08 Apr 2022 (last patient completed last visit).
8. Countries, where clinical trial has been conducted	70 sites were initiated, of which 52 sites in 12 countries screened patients. Patients were enrolled at 49 sites in 11 countries (Australia, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Netherlands, Republic of Korea, Spain, United Kingdom, and United States).
9. Number of trial subjects	<u>Planned:</u> 192 patients; 96 patients per treatment group (ravulizumab and eculizumab). <u>Analyzed:</u> 195 treated patients; 97 in the ravulizumab treatment group and 98 in the eculizumab treatment group.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<u>Primary:</u> The primary objective of this study was to assess the noninferiority of ravulizumab compared to eculizumab in adult patients with PNH who were clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months. Noninferiority would be claimed if after 26 weeks of treatment the upper bound of the 95% confidence interval (CI) for the difference (ravulizumab – eculizumab) in percent change in lactate dehydrogenase (LDH) level was less than 15%. <u>Secondary:</u> The secondary objectives of this study were as follows:

	<ul style="list-style-type: none"> • To characterize the safety and tolerability of ravulizumab in patients who switched from eculizumab to ravulizumab • To evaluate the efficacy of ravulizumab by additional efficacy measures • To characterize the pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) and immunogenicity of ravulizumab • To evaluate the long-term safety and efficacy of ravulizumab
11. Clinical trial design	<p>Study ALXN1210-PNH-302 was a Phase 3, open-label, randomized, active-controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab versus eculizumab administered by IV infusion to adult patients with PNH who were clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the previous 6 months. The study was to enroll approximately 192 patients (96 patients per treatment group). The study consisted of an up to 4-week Screening Period, a 26-week Randomized Treatment Period (also referred to as the Primary Evaluation Period), and an Extension Period of up to 3 years.</p>
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Male or female, 18 years of age or older at the time of consent. 2. Treated with eculizumab according to the labelled dosing recommendation for PNH for at least 6 months prior to Day 1. 3. LDH level $\leq 1.5 \times$ the ULN at screening. Sample must have been obtained on a scheduled eculizumab dosing day prior to dose administration (ie, at trough eculizumab level) and analyzed by the central laboratory. 4. Documented diagnosis of PNH, confirmed by high sensitivity flow cytometry evaluation (Borowitz, 2010) of RBCs and white blood cells (WBCs), with granulocyte or monocyte clone size of $\geq 5\%$. 5. To reduce the risk of meningococcal infection (<i>Neisseria meningitidis</i>), all patients were required to have been vaccinated against meningococcal infections within 3 years prior to, or at the time of, initiating study drug. Patients who initiated study drug treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine were required to have received treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination. 6. Female patients of childbearing potential and male patients with female partners of childbearing potential must have followed protocol-specified guidance) for avoiding pregnancy while on treatment in this study and for 8 months after the last dose of study drug 7. Patients must have been willing and able to give written informed consent and to comply with all study visits and procedures, including the use of any data collection device(s) to directly record patient data.
13. Investigational medicinal product, mode of administration, strength	<p>Ravulizumab was supplied as a sterile, preservative-free 10 mg/mL solution in single-use vials, designed for administration via IV infusion by diluting into commercially available saline (0.9% sodium chloride injection)</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Eculizumab was supplied as a sterile, preservative-free 10 mg/mL solution in single-use vials, designed for administration via IV infusion by diluting into commercially available saline (0.9% sodium chloride injection).</p>
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant Therapy – Primary Evaluation Period</p> <p>During the Primary Evaluation Period, 98.5% of patients (99.0% in the ravulizumab group and 98.0% in the eculizumab group) took at least 1 concomitant medication (Table 14.1.5.1.2.eos). The most commonly reported ($\geq 10\%$ of patients) groupings of concomitant</p>

	<p>medications were vitamin B12 and folic acid (64.1%), beta-lactam antibacterials (penicillins) (53.8%), other analgesics and antipyretics (38.5%), bacterial vaccines (30.3%), antithrombotic agents (23.6%), viral vaccines (21.0%), drugs for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease (20.5%), quinolone antibacterials (16.9%), anti-inflammatory and antirheumatic products, nonsteroids (13.8%) and opioids (11.8%). During the study, 30.3% of patients underwent a nonpharmacologic therapy or medical procedure.</p> <p>Concomitant Therapy –Ravulizumab Treatment</p> <p>A total of 98.4% of patients (Rav/Rav group: 100.0%; Ecu/Rav group: 96.8%) took at least 1 concomitant medication (Table 14.1.5.1.9.eos). The most commonly reported ($\geq 10\%$ of patients) groupings of concomitant medications were bacterial vaccines (66.1%), other analgesics and antipyretics (54.2%), beta-lactam antibacterials, penicillins (51.6%), vitamin B12 and folic acid (45.3%), viral vaccines (41.1%), quinolone antibacterials and antithrombotic agents (28.1%, each), drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (27.1%), other beta-lactam antibacterials (25.5%), anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids (25.0%), opioids (24.0%), antihistamines for systemic use (18.8%), corticosteroids for systemic use, plain (16.1%), other antibacterials (13.5%), expectorants, excl. combinations with cough suppressants (13.0%), direct acting antivirals (12.0%), iron preparations (10.9%), and immunosuppressants, cough suppressants, excl. combinations with expectorants and all other therapeutic products (10.4%, each). During the study, 72.9% of patients underwent a nonpharmacologic therapy or procedure.</p>
<p>16. Criteria for evaluation efficacy</p>	<p>Primary Endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hemolysis as directly measured by percent change in LDH from baseline to Day 183 (Week 26) <p>• Key Secondary Endpoints (tested in a hierarchical manner) for Primary Evaluation Period</p> <ul style="list-style-type: none"> – Proportion of patients with breakthrough hemolysis (BTH), defined as at least one new or worsening symptom or sign of intravascular hemolysis (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath [dyspnea], anemia [hemoglobin < 10 g/dL], major adverse vascular event [MAVE] including thrombosis, dysphagia, or erectile dysfunction) in the presence of elevated LDH $\geq 2 \times$ ULN – Change in quality of life (QoL) assessed via the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale, Version 4, from baseline to Day 183 (Week 26) – Transfusion avoidance, defined as the proportion of patients who remained transfusion-free and did not require a transfusion as per protocol-specified guidelines from baseline to Day 183 (Week 26) – Proportion of patients with stabilized hemoglobin, defined as avoidance of a ≥ 2 g/dL decrease in hemoglobin level from baseline in the absence of transfusion measured from baseline to Day 183 (Week 26) <p>• Other Secondary Endpoints for Primary Evaluation Period</p> <ul style="list-style-type: none"> – Total number of units of pRBC transfused from baseline to Day 183 (Week 26) – Proportion of patients with LDH in the normal range (LDH-N) at Day 183 (Week 26)

	<ul style="list-style-type: none"> - Change in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 scale (QLQ-C30), Version 3.0, from baseline to Day 183 (Week 26) - Change in clinical manifestations of PNH (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath, chest pain, dysphagia, and erectile dysfunction) from baseline to Day 183 (Week 26) - Proportion of patients experiencing MAVEs from baseline to Day 183 (Week 26) • Secondary Endpoints for End of Study <ul style="list-style-type: none"> - Percentage change in LDH from baseline to end of study (EOS) - Proportion of patients with BTH, defined as at least 1 new or worsening symptom or sign of intravascular hemolysis (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath [dyspnea], anemia [hemoglobin < 10 g/dL], MAVE, including thrombosis, dysphagia, or erectile dysfunction) in the presence of elevated LDH $\geq 2 \times$ ULN through EOS - Change in QoL assessed via the FACIT-Fatigue Scale, Version 4, from baseline to EOS - Proportion of patients with transfusion avoidance (TA), defined as the proportion of patients who remain transfusion-free and do not require a transfusion as per protocol-specified guidelines from baseline to EOS - Proportion of patients with stabilized hemoglobin, defined as avoidance of a ≥ 2 g/dL decrease in hemoglobin level from baseline in the absence of transfusion from baseline to EOS - Change in the EORTC QLQ-C30, Version 3.0, from baseline to EOS - Total number of units of pRBCs transfused from baseline to EOS - Proportion of patients with LDH in normal range from baseline to EOS - Change in clinical manifestations of PNH fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath, chest pain, dysphagia, and erectile dysfunction) from baseline to EOS - Proportion of patients experiencing MAVEs from baseline to EOS
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> - The safety and tolerability of ravulizumab compared with eculizumab during the Primary Evaluation Period were evaluated by physical examinations, vital signs, electrocardiograms (ECGs), laboratory assessments, and incidence of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs). - The long-term safety and tolerability of ravulizumab were evaluated by physical examinations, vital signs, ECGs, laboratory assessments, and incidence of AEs and SAEs during the entire study period. - The proportion of patients who developed antidrug antibodies (ADAs) was assessed over time.
18. Statistical methods	For categorical variables, frequencies and percentages were presented by treatment group and overall. For continuous variables, descriptive statistics (n, mean, median, SD, minimum, maximum) were presented by treatment group and overall. For all analyses and summaries, the randomization stratification variable refers to the observed transfusion history
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	There were no noteworthy differences between treatment groups in demographic characteristics. In the total population, 50.3% of patients were male and the mean age was 47.7 years at time of first in-study infusion. The majority of patients (86.7%) were 18 to 65 years of age at the time of first infusion; 13.3% of patients were > 65 years of age. In the total population, 56.9% of patients were White, and 21.5%

	<p>were Asian (6.2% were of Japanese descent). Most patients had a baseline weight category ≥ 60 kg to < 100 kg; the overall mean weight was 72.9 kg.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><u>Primary Evaluation Period</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The primary endpoint, percent change in LDH from baseline to Day 183, met the primary objective of statistically significant noninferiority of ravulizumab compared to eculizumab. The point estimate for the difference between treatment groups favored ravulizumab. – The LS mean (SEM) percent change in LDH was -0.82% (3.033%) for ravulizumab and 8.39% (3.041%) for eculizumab. The LS mean difference between treatment arms was -9.21% (95% CI: -18.84%, 0.42%). The upper bound of the 95% CI was less than the protocol-specified NIM of 15%. • Ravulizumab also achieved statistically significant noninferiority compared to eculizumab for all 4 key secondary endpoints. The point estimates for the differences between treatment groups favored ravulizumab for all key secondary endpoints. – Breakthrough hemolysis was experienced by none of the patients in the ravulizumab group and 5.1% of patients in the eculizumab group. The difference between treatment groups in the proportion of patients who experienced BTH was -5.1% (95% CI: -18.99%, 8.89%). The upper bound of the 95% CI was less than the protocol-specified NIM of 20%. – Mean change in FACIT-Fatigue total score from baseline to Day 183 was 2.01 for the ravulizumab group and 0.54 for the eculizumab group. The LS mean difference between treatment groups was 1.47 (95% CI: -0.21, 3.15). The lower bound of the 95% CI was greater than the protocol-specified NIM of -3. – Transfusion avoidance through Day 183 was achieved by 87.6% of patients in the ravulizumab group and 82.7% of patients in the eculizumab group. The lower bound of the 95% CI of the 5.5% treatment difference (95% CI: -4.27%, 15.68%) was greater than the protocol-specified NIM of -20%. – Hemoglobin stabilization through Day 183 was achieved by 76.3% of patients in the ravulizumab group and 75.5% of patients in the eculizumab group. The difference between treatment groups was 1.4% (95% CI: -10.41%, 13.31%). The lower bound of the 95% CI was greater than the protocol-specified NIM of -20%. • Because statistically significant noninferiority was achieved for the primary endpoint and all 4 key secondary endpoints, the prespecified hierarchical testing order continued with superiority testing of percent change from baseline in LDH. The assessment of the treatment difference for superiority resulted in p-value = 0.0583 which did not reach the prespecified significance threshold for superiority ($p < 0.05$) and therefore no additional superiority testing was conducted. • Subgroup analyses were performed for the observed stratification variable of transfusion history and for sex, race, region, and age for the primary endpoint and key secondary endpoints. No sensitive subgroups were identified in these analyses. The point estimates for all subgroups favored ravulizumab. <p><u>Through End of Study</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responses observed during the Primary Evaluation Period were maintained throughout the duration of the study for the primary endpoint and all of the secondary efficacy and quality of life endpoints.
<p>21. Safety results</p>	<p><u>Primary Evaluation Period</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Ravulizumab was safe and well tolerated in this study with a safety profile similar to eculizumab in eculizumab-experienced adult patients with stable PNH. • The most frequently reported nonserious AE was headache, which was experienced by 26.8% of patients in the ravulizumab group and 17.3% of patients in the eculizumab group. The majority of these headaches were Grade 1 or 2 in severity and did not require treatment. • No patients died or discontinued study drug due to AEs in the Primary Evaluation Period. • Serious AEs were experienced by 4.1% of patients in the ravulizumab group and 8.2% of patients in the eculizumab group. • No meningococcal infections were reported. • No immunogenicity was observed in patients treated with ravulizumab. <p><u>Ravulizumab Treatment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The most frequently reported (> 20% of all patients) AEs during ravulizumab treatment were headache (31.3%), nasopharyngitis (30.2%), upper respiratory tract infection (27.6%), fatigue (21.4%), and pyrexia (20.8%). • Three patients died (renal cancer metastatic, lung cancer metastatic, and Escherichia sepsis), and none were assessed to be related to ravulizumab by the Investigator. • One patient discontinued study drug (lung cancer metastatic) and 1 patient withdrew from the study (bone marrow failure) during the Extension Period. • Three patients had AEs that met the protocol-specified criteria for MAVE (deep vein thrombosis; thrombophlebitis; and cerebral infarction) • No meningococcal infections were reported. • There were no treatment-emergent ADA-positive responses reported during long-term ravulizumab treatment through the end of the study.
22. Conclusion (summary)	<p>The favorable benefit/risk profile of ravulizumab in this study demonstrates that patients with PNH may be safely and effectively switched from eculizumab to ravulizumab.</p> <p><u>Primary Evaluation Period</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - For the primary endpoint and all 4 key secondary efficacy endpoints, ravulizumab achieved statistically significant noninferiority compared to eculizumab, with treatment differences consistently favoring ravulizumab. - Compared to eculizumab, ravulizumab provided better disease control as evidenced by complete and sustained inhibition of terminal complement throughout the entire 26-week treatment period with no events of BTH. <p><u>Ravulizumab Treatment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Disease control achieved during the initial 26 weeks of ravulizumab treatment was maintained up to 4 years of ravulizumab treatment. - Ravulizumab treatment resulted in complete terminal complement inhibition as evidenced by free C5 levels below 0.5 µg/mL in all patients at all times. - The frequency of BTH events over time during ravulizumab treatment in the Extension period was consistent with the known profile of ravulizumab. - Ravulizumab continued to be well tolerated and demonstrated the same benefit risk profile through the Extension Period as observed during the Primary Evaluation Period.
Applicant (registration certificate holder)	<p>Full Name: Yogesh Patel</p> <p>Signature: </p>

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

Звіт про клінічне випробування № 3

ALXN1210-PNH-302

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	УЛЬТОМИРІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)
2. Заявник	Спрощене акціонерне товариство АЛЕКСІОН ЮРОП (ALEXION EUROPE SAS) 103-105 ру Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франція (103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret, France)
3. Виробник	<i>Випуск серії готового лікарського засобу:</i> Алексіон Фарма Інтернешнл Оперейшнз Лімітед (Alexion Pharma International Operations Limited) Виробничі потужності Алексіон в Дубліні (ADMF): Коледж Бізнес енд Технолоджі Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублін 15, D15 R925, Ірландія (Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF): College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland)
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). Інше. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження фази 3 з оцінки застосування препарату ALXN1210 порівняно з екулізумабом у дорослих пацієнтів із пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ), які на поточний момент отримували лікування екулізумабом
6. Фаза клінічного випробування	3

Переклад вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12 2023 р.

7. Період проведення клінічного випробування	З 05 червня 2017 р. (перший пацієнт розпочав лікування) до 08 квітня 2022 р. (останній візит останнього пацієнта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження було ініційоване в 70 дослідницьких центрах, із яких 52 центри в 12 країнах проводили скринінг пацієнтів. Пацієнтів набирали у 49 дослідницьких центрах в 11 країнах (Австралія, Канада, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Нідерланди Республіка Корея, Іспанія, Сполучене Королівство та США).
9. Кількість досліджуваних	<p><u>Заплановано:</u> 192 пацієнти; 96 пацієнтів на одну групу лікування (равулізумаб та екулізумаб).</p> <p><u>Проаналізовано:</u> Проліковано 195 пацієнтів; 97 пацієнтів у групі лікування равулізумабом і 98 — у групі лікування екулізумабом.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u> Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити не меншу ефективність равулізумабу порівняно з екулізумабом у дорослих пацієнтів із ПНГ, які перебували в клінічно стабільному стані після лікування екулізумабом протягом щонайменше 6 останніх місяців.</p> <p>Не меншу ефективність можна було підтвердити, якщо після 26 тижнів лікування верхня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ) різниці (між групами равулізумабу та екулізумабу) у відсотковій зміні рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) була менше ніж 15%.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u> Вторинні цілі дослідження полягали в тому, щоб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Охарактеризувати безпечність і переносимість равулізумабу в пацієнтів, які перейшли з екулізумабу на равулізумаб • Оцінити ефективність равулізумабу за додатковими показниками ефективності • Охарактеризувати фармакокінетику (ФК)/фармакодинаміку (ФД) та імуногенність равулізумабу • Оцінити довгострокову безпечність та ефективність равулізумабу
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження ALXN1210-PNH-302 було відкритим, рандомізованим, контрольованим за активним препаратом, багатоцентровим дослідженням фази 3 з метою оцінки безпечності та ефективності равулізумабу порівняно з екулізумабом, що вводилися шляхом внутрішньовенної інфузії дорослим пацієнтам із ПНГ, які перебували в клінічно стабільному стані після лікування екулізумабом протягом щонайменше 6 попередніх місяців. У дослідження планувалося включити приблизно 192 пацієнтів (96 пацієнтів на одну групу лікування). Дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю до 4 тижнів, періоду рандомізованого лікування тривалістю 26 тижнів (який також називався періодом початкової оцінки) та додаткового періоду тривалістю до 3 років.


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 2025 р.

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>1. Пацієнти обох статей віком щонайменше 18 років на момент надання згоди на участь у дослідженні.</p> <p>2. Лікування екулізумабом відповідно до затверджених рекомендацій щодо дозування при ПНГ протягом щонайменше 6 місяців до 1-го дня дослідження.</p> <p>3. Рівень ЛДГ $\leq 1,5 \times$ ВМН (верхня межа норми) на момент скринінгу. Зразок мав бути взятий у запланований день застосування екулізумабу перед введенням дози (тобто, при мінімальній концентрації препарату в крові) та проаналізований у центральній лабораторії.</p> <p>4. Задokumentований діагноз ПНГ, підтверджений високочутливою проточною цитометрією (Borowitz, 2010) для визначення рівня еритроцитів (червоних клітин крові — RBC) та лейкоцитів (білих клітин крові — WBC); розмір клону гранулоцитів або моноцитів мав становити $\geq 5\%$.</p> <p>5. Щоб зменшити ризик менінгококової інфекції (<i>Neisseria meningitidis</i>), усі пацієнти мали отримати щеплення проти менінгококової інфекції протягом 3 років до початку застосування досліджуваного препарату або на початку його застосування. Пацієнти, які розпочинали лікування досліджуваним препаратом менш ніж через 2 тижні після вакцинації проти менінгококової інфекції, мали отримувати профілактичне лікування відповідними антибіотиками, доки з моменту вакцинації не мине 2 тижні.</p> <p>6. Пацієнтки з дітородним потенціалом та пацієнти чоловічої статі, партнерки яких мають дітородний потенціал, повинні були дотримуватися вказівок, визначених протоколом, для уникнення вагітності під час лікування в цьому дослідженні та протягом 8 місяців після введення останньої дози досліджуваного препарату</p> <p>Пацієнти повинні були мати бажання та спроможність надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та дотримуватися графіка візитів і процедур у межах дослідження, в тому числі використовувати будь-які пристрої для збору даних, щоб забезпечити можливість безпосередньої реєстрації даних пацієнта.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Равулізумаб постачався у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах, який розводиться комерційно доступним фізіологічним розчином (натрію хлорид 0,9% для ін'єкцій) і вводиться шляхом в/в інфузії.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Екулізумаб постачався у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах, який розводиться комерційно доступним фізіологічним розчином (натрію хлорид 0,9% для ін'єкцій) і вводиться шляхом в/в інфузії.</p>


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12 2025 р.

15. Супутня терапія

Супутня терапія – Період початкової оцінки

Протягом періоду початкової оцінки 98,5% пацієнтів (99,0% у групі равулізумабу та 98,0% у групі екулізумабу) отримували принаймні 1 супутній лікарський засіб (таблиця 14.1.5.1.2.eos). Найбільш поширеними групами супутніх препаратів (застосовували $\geq 10\%$ пацієнтів) були вітамін B12 і фолієва кислота (64,1%), бета-лактамі антибактеріальні засоби (пеніциліни) (53,8%), інші знеболювальні та жарознижувальні засоби (38,5%), бактеріальні вакцини (30,3%), антитромботичні засоби (23,6%), вірусні вакцини (21,0%), препарати від пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (20,5%), антибактеріальні препарати хінолонового ряду (16,9%), нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати (13,8%), опіоїди (11,8%). Під час дослідження 30,3% пацієнтів пройшли ту чи іншу немедикаментозну терапію або медичну процедуру.

Супутня терапія – Лікування равулізумабом

Загалом 98,4% пацієнтів (група Rav/Rav [равулізумаб/равулізумаб]: 100,0%; група ECU/Rav [екулізумаб/равулізумаб]: 96,8%) отримували принаймні 1 супутній лікарський засіб (таблиця 14.1.5.1.9.eos). Найбільш поширеними групами супутніх препаратів (застосовували $\geq 10\%$ пацієнтів) були бактеріальні вакцини (66,1%), інші знеболювальні та жарознижувальні засоби (54,2%), бета-лактамі антибактеріальні засоби, пеніциліни (51,6%), вітамін B12 і фолієва кислота (45,3%), вірусні вакцини (41,1%), антибактеріальні препарати хінолонового ряду та антитромботичні засоби (по 28,1%), препарати від пептичної язви та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (27,1%), інші бета-лактамі антибактеріальні засоби (25,5%), нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати (25,0%), опіоїди (24,0%), антигістамінні препарати для системного застосування (18,8%), прості кортикостероїди для системного застосування (16,1%), інші антибактеріальні засоби (13,5%), відхаркувальні засоби, за винятком комбінацій із пригнічувачами кашлю (13,0%), противірусні засоби прямої дії (12,0%), препарати заліза (10,9%), а також імунодепресанти, пригнічувачі кашлю, за винятком відхаркувальних препаратів, та будь-які інші лікувальні засоби (по 10,4%). Під час дослідження 72,9% пацієнтів пройшли ту чи іншу немедикаментозну терапію або медичну процедуру.

Переклад вірно
Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12.2025 р.

16. Критерії оцінки ефективності

Первинна кінцева точка

- Гемоліз, безпосередньо визначений за відсотковою зміною концентрації ЛДГ від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
- Ключові вторинні кінцеві точки (оцінені за допомогою багаторівневої процедури перевірки) для періоду початкової оцінки
 - Частка пацієнтів із проривним гемолізом (ПГ), що визначався як поява або погіршення принаймні одного симптому чи ознаки внутрішньосудинного гемолізу (втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка [диспноє], анемія [гемоглобін <10 г/дл], серйозне побічне судинне явище [в тому числі тромбоз], дисфагія або еректильна дисфункція) за наявності підвищеного рівня ЛДГ $\geq 2 \times \text{ВМН}$
 - Зміна якості життя (QoL), що визначається за Шкалою оцінки функціонального стану при лікуванні хронічних захворювань (FACIT)–Втома, версія 4, від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Уникнення трансфузії, що визначається як частка пацієнтів, яким не проводилося переливання крові та які не потребували переливання, відповідно до вказівок, зазначених у протоколі, від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну, що визначається як уникнення зниження рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл за відсутності переливання крові від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Інші вторинні кінцеві точки для періоду початкової оцінки
 - Загальна кількість одиниць еритроцитарної маси (pRBC), перелитих від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Частка пацієнтів, у яких станом на день 183 (тиждень 26) рівень ЛДГ лежить у межах діапазону норми (ЛДГ-Н)
 - Зміни в показнику опитувальника Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) для оцінки якості життя – Основна 30-пунктова шкала (QLQ-C30), версія 3.0, від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Зміна клінічних проявів ПНГ (втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка, біль у грудях, дисфагія та еректильна дисфункція) від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Частка пацієнтів, у яких виникали СПСЯ від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
 - Вторинні кінцеві точки для всього періоду дослідження
 - Відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до завершення дослідження (ЗД)
 - Частка пацієнтів із проривним гемолізом, що визначається як поява або погіршення принаймні 1 симптому чи ознаки внутрішньосудинного гемолізу (втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка [диспноє], анемія [гемоглобін <10 г/дл], СПСЯ [в тому числі тромбоз], дисфагія або еректильна дисфункція) за наявності підвищеного рівня ЛДГ $\geq 2 \times \text{ВМН}$, протягом усього дослідження

Переклад вірно

Бакун А.О.

Підпис
Фахівець з регуляторних питань

18.12.2025р.

	<ul style="list-style-type: none"> - Зміна показника оцінки якості життя, визначеного за шкалою FACIT-Втома, версія 4, від вихідного рівня до ЗД - Частка пацієнтів з уникненням трансфузії (УТ), що визначається як частка пацієнтів, яким не проводилося переливання крові та які не потребували переливання, відповідно до вказівок, зазначених у протоколі, від вихідного рівня до ЗД - Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну, що визначається як уникнення зниження рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл від вихідного рівня до ЗД за відсутності переливання крові - Зміна показника за опитувальником EORTC QLQ-C30, версія 3.0, від вихідного рівня до ЗД - Загальна кількість одиниць rRBC, перелитих від вихідного рівня до ЗД - Частка пацієнтів, у яких концентрація ЛДГ лежить у межах діапазону норми від вихідного рівня до ЗД
	<ul style="list-style-type: none"> - Зміна клінічних проявів ПНГ (втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка, біль у грудях, дисфагія та еректильна дисфункція) від вихідного рівня до ЗД - Частка пацієнтів, у яких виникали СПСЯ від вихідного рівня до ЗД
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Безпечність і переносимість равулізумабу в порівнянні з екулізумабом оцінювали на основі фізикальних обстежень, основних фізіологічних показників, даних електрокардіографії (ЕКГ), результатів лабораторних аналізів, частоти виникнення побічних явищ (ПЯ) і серйозних побічних явищ (СПЯ). - Довгострокову безпечність і переносимість равулізумабу оцінювали за даними фізикальних обстежень, основними фізіологічними показниками, показниками ЕКГ, результатами лабораторних аналізів, частотою виникнення ПЯ та СПЯ протягом усього періоду дослідження. - Частку пацієнтів, у яких розвинулися антитіла до лікарського засобу (АЛЗ), оцінювали в часовій динаміці.
18. Статистичні методи	<p>Для категорійних змінних частота та відсотки були представлені з розбивкою за групами лікування та загалом. Для неперервних змінних описові статистичні дані (кількість, середнє значення, медіанне значення, стандартне відхилення [СВ], мінімальне та максимальне значення) були представлені з розбивкою за групами лікування та загалом. В усіх аналізах і резюме рандомізаційним фактором стратифікації є спостережувані випадки переливання крові</p>


Переклад, вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12.2025 р.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Суттєвих відмінностей між демографічними характеристиками пацієнтів у групах лікування не відзначалося. У загальній популяції 50,3% пацієнтів були чоловічої статі, середній вік становив 47,7 року на момент першої інфузії в межах дослідження. Більшість пацієнтів (86,7%) на момент першої інфузії мали вік від 18 до 65 років; 13,3% пацієнтів були старше 65 років. У загальній популяції 56,9% пацієнтів були представниками європеїдної раси, а 21,5% були азійцями (6,2% мали японське походження). Більшість пацієнтів на момент включення в дослідження мали вагу від ≥ 60 кг до < 100 кг; середня вага в загальній популяції дослідження становила 72,9 кг.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Період початкової оцінки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Первинна кінцева точка (відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до дня 183) відповідала основній меті, яка полягала у встановленні статистично значущої не меншої ефективності равулізумабу порівняно з екулізумабом. Точкові оцінки різниці між групами лікування свідчили на користь равулізумабу. <ul style="list-style-type: none"> – Різниця в середньому значенні відсоткової зміни рівня ЛДГ, визначена методом найменших квадратів (у дужках — середня похибка середнього [SEM]), становила -0,82% (3,033%) в групі равулізумабу та 8,39% (3,041%) в групі екулізумабу. Різниця в середніх значеннях між групами лікування, визначена методом найменших квадратів, становила -9,21% (95% ДІ: -18,84%; 0,42%). Верхня межа 95% ДІ була нижчою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні 15%. • Равулізумаб також досяг статистично значущого показника не меншої ефективності порівняно з екулізумабом за всіма 4 ключовими вторинними кінцевими точками. Точкові оцінки різниці між групами лікування свідчили на користь равулізумабу за всіма ключовими вторинними кінцевими точками. <ul style="list-style-type: none"> – Проривного гемолізу не було в жодного з пацієнтів у групі равулізумабу та у 5,1% пацієнтів у групі екулізумабу. Різниця між групами лікування у частці пацієнтів, у яких стався ПГ, становила -5,1% (95% ДІ: -18,99%; 8,89%). Верхня межа 95% ДІ була нижчою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні 20%. – Середня зміна загального показника за опитувальником FACIT-Втома від вихідного рівня до дня 183 становила 2,01 у групі равулізумабу та 0,54 у групі екулізумабу. Різниця в середніх значеннях між групами лікування, визначена методом найменших квадратів, становила 1,47 (95% ДІ: -0,21; 3,15). Нижня межа 95% ДІ була вищою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні -3. – Уникнення трансфузії до дня 183 вдалося досягти 87,6% пацієнтів у групі равулізумабу та 82,7% пацієнтів у групі екулізумабу. Нижня межа 95% ДІ різниці між групами лікування у 5,5% (95% ДІ: -4,27%; 15,68%) була вищою, ніж межа не меншої ефективності, встановлена протоколом на рівні -20%.

Переклад вірно

Бакун А.О. _____
Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12.2025 р.

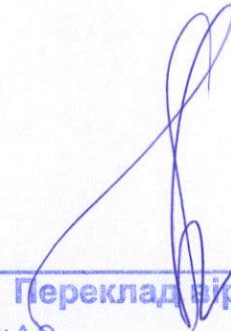
– Стабілізації рівня гемоглобіну до дня 183 вдалося досягти 76,3% пацієнтів у групі равулізумабу та 75,5% пацієнтів у групі екулізумабу. Різниця між групами лікування становила 1,4% (95% ДІ: -10,41%; 13,31%). Нижня межа 95% ДІ була вищою за межу не меншої ефективності, встановлену протоколом на рівні -20%.

- Оскільки статистично значущий показник не меншої ефективності був досягнутий за первинною кінцевою точкою та за всіма 4 ключовими вторинними кінцевими точками, після визначеної заздалегідь процедури багаторівневої перевірки було проведено перевірку більшої ефективності шляхом оцінки відсоткової зміни в концентрації ЛДГ від вихідного рівня. Оцінка різниці між групами лікування щодо більшої ефективності показала, що р-значення становить 0,0583, тобто не досягає заздалегідь визначеного порогу значущості для підтвердження більшої ефективності ($p < 0,05$), тому подальша перевірка більшої ефективності не проводилася.

- Аналіз у підгрупах проводили щодо спостережуваних факторів стратифікації, якими при оцінюванні первинної кінцевої точки та ключових вторинних кінцевих точок були трансфузійний анамнез, стать, раса, регіон і вік. У цих аналізах не використовувалися підгрупи з чутливими даними. Точкові оцінки в усіх підгрупах свідчили на користь равулізумабу.

Увесь період дослідження

- Відповіді на лікування, які спостерігалися в період початкової оцінки, зберігалися протягом усього дослідження за первинною кінцевою точкою і за всіма вторинними кінцевими точками ефективності та якості життя.



Переклад вірно
Бакун А.О.
Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12.2025 р.

21. Результати безпеки	<p><u>Період початкової оцінки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • У цьому дослідженні равулізумаб був безпечним і добре переносився, профіль безпеки був подібним до профілю безпеки екулізумабу в дорослих пацієнтів зі стабілізованою ПНГ, які раніше отримували екулізумаб. • Найчастішим ПЯ, який не носив серйозного характеру, був головний біль, про який повідомляли 26,8% пацієнтів у групі равулізумабу та 17,3% пацієнтів у групі екулізумабу. У більшості випадків головний біль був 1-го або 2-го ступеня тяжкості та не потребував лікування. • У період початкової оцінки не було жодного випадку смерті або припинення прийому досліджуваного препарату через виникнення ПЯ. • Серйозні ПЯ виникли у 4,1% пацієнтів у групі равулізумабу та у 8,2% пацієнтів у групі екулізумабу. • Випадків менінгококової інфекції зареєстровано не було. • У пацієнтів, які отримували равулізумаб, ознак імуногенності не спостерігалось. <p><u>Лікування равулізумабом</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Найчастішими ПЯ під час лікування равулізумабом (виникали у >20% усіх пацієнтів) були головний біль (31,3%), назофарингіт (30,2%), інфекція верхніх дихальних шляхів (27,6%), втома (21,4%) та гарячка (20,8%). • Три пацієнти померли (метастатичний рак нирки, метастатичний рак легень та ешерихіозний сепсис). За оцінкою дослідників, жоден із цих випадків не був пов'язаний із застосуванням равулізумабу. • Протягом додаткового періоду 1 пацієнт припинив прийом досліджуваного препарату (метастатичний рак легень) та 1 пацієнт вибув із дослідження (недостатність кісткового мозку). • У 3 пацієнтів виникли ПЯ, які відповідали визначеним протоколом критеріям СПСЯ (тромбоз глибоких вен; тромбофлебіт; інфаркт мозку). • Випадків менінгококової інфекції зареєстровано не було. • Протягом тривалого лікування равулізумабом аж до завершення дослідження не спостерігалось випадків розвитку АЛЗ.
22. Висновок (заключення)	<p>Сприятливий профіль користі/ризиків равулізумабу в цьому дослідженні свідчить про те, що пацієнтів із ПНГ можна безпечно та ефективно переводити з екулізумабу на равулізумаб.</p> <p><u>Період початкової оцінки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - За первинною кінцевою точкою та за всіма 4 ключовими вторинними кінцевими точками ефективності равулізумаб досяг статистично значущої не меншої ефективності порівняно з екулізумабом, причому різниця між групами лікування стабільно свідчить на користь равулізумабу. - Порівняно з екулізумабом равулізумаб забезпечував кращий контроль захворювання, про що свідчить повне та стійке

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 15.12.2025

	<p>інгібування кінцевого компонента системи комплементу без жодного явища проривного гемолізу протягом усього 26-тижневого періоду лікування.</p> <p><u>Лікування равулізумабом</u></p> <p>- Контроль захворювання, досягнутий протягом перших 26 тижнів застосування равулізумабу, зберігався протягом майже 4 років лікування равулізумабом.</p> <p>- Результатом лікування равулізумабом було повне інгібування кінцевого компонента системи комплементу, про що свідчать рівні вільного C5 нижче 0,5 мкг/мл в усіх пацієнтів у всіх часових точках оцінки.</p> <p>- Частота випадків проривного гемолізу в часовій динаміці при лікуванні равулізумабом у додатковий період узгоджувалася з відомим профілем равулізумабу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Равулізумаб і надалі добре переносився та протягом додаткового періоду демонстрував такий самий профіль користі-ризик, як і протягом періоду початкової оцінки.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">_____ /підпис/</p> <p>(підпис) Йогест Пател (Yogest Patel)</p> <p>_____ (ПІБ)</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 20 25 р.

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

Clinical study report №4

ALXN1210-MG-306


1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ULTOMIRIS® (INN-ravulizumab)
2. Applicant	ALEXION EUROPE SAS 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France
3. Manufacturer	<i>Batch release of finished product</i> Alexion Pharma International Operations Limited <i>Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF):</i> College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland
4. Studies conducted:	• yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	ALXN1210-MG-306: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	26 Mar 2019 (first participant randomized) 25 May 2023 (Last participant last visit)
8. Countries, where clinical trial has been conducted	This study was initiated at 149 sites globally; of those 145 sites were activated. Patients were screened for the study in 103 sites across 15 countries and enrolled in 85 sites across 13 countries (Canada, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Israel, Italy, Japan, The Netherlands, South Korea, Spain, Switzerland, and the US). Sites in 2 countries (Austria and Portugal) screened patients but did not randomize any patients.
9. Number of trial subjects	Planned: 160 participants Analyzed: 175 participants were randomized (Ravulizumab: 86 participants; Placebo:89 participants); 161 were included in the Open-label Extension Set and 169 were included in the Ravulizumab Treated Set. Ravulizumab Treated Set: All participants who received at least 1 dose of ravulizumab either in the RCP or the OLE period. The primary population for assessment of safety during ravulizumab treated set was the Ravulizumab Treated Set.

	<p>Open-Label Extension Set: All participants who received at least 1 dose of ravulizumab starting from Week 26 onward (for reporting all data from the OLE period)</p>
<p>10. Objective and secondary endpoints of clinical trial</p>	<p>Objectives:</p> <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> To assess the efficacy of ravulizumab compared with placebo in the treatment of gMG based on the improvement in the MG-ADL profile. <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> To assess the efficacy of ravulizumab compared with placebo in the treatment of gMG based on the improvement in the QMG total score. To assess the efficacy of ravulizumab compared with placebo in the treatment of gMG based on the improvement in quality of life measures. To assess the efficacy of ravulizumab compared with placebo in the treatment of gMG based on other efficacy endpoints. <p><u>Exploratory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> To assess the efficacy of ravulizumab in the treatment of gMG based on other efficacy endpoints throughout the study. <p><u>PK/PD/Immunogenicity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the PK/PD and immunogenicity of ravulizumab in the treatment of gMG throughout the study. <p><u>Safety:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> To characterize the overall safety of ravulizumab in the treatment of gMG. <p>Endpoints:</p> <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Change from Baseline in MG-ADL total score at Week 26 of the Randomized-Controlled Period. <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Change from Baseline in QMG total score at Week 26. Change from Baseline in the MG-QoL 15r score at Week 26. Change from Baseline in Neuro-QoL Fatigue score at Week 26. Improvement of at least 3 points in the MG-ADL total score from Baseline at Week 26. Improvement of at least 5 points in the QMG total score from Baseline at Week 26. <p><u>Exploratory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Change from Baseline in the MGC score at Week 26. - MGFA-PIS at Week 26. - Change from Baseline in EQ-5D-5L at Week 26. - Change from Baseline in MG-ADL subcomponent scores (bulbar, limbs, respiratory, and ocular) at Week 26. - Change from Baseline in QMG subcomponent scores (bulbar, limbs, respiratory, and ocular) at Week 26. - Incidence of hospitalizations/MG-related hospitalizations. - Incidence of Clinical Deterioration/MG crisis. <p><u>PK/PD/Immunogenicity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Change in serum ravulizumab concentration over time. - Change in serum free C5 concentration over time. - Incidence of treatment-emergent antidrug antibodies over time. <p><u>Safety:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence of adverse events and serious adverse events over time. - Changes from Baseline in vital signs and laboratory assessments.

11. Clinical trial design	Study ALXN1210-MG-306 was a Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study with an OLE Period to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab administered by IV infusion for the treatment of adult participants with gMG. The RCP consisted of a 26-Week double-blind treatment period. After the 26-Week RCP, all participants were eligible to receive open-label ravulizumab maintenance doses q8w during the OLE Period. Participants who had previously received placebo were given a loading dose before receiving open-label ravulizumab. The OLE Period for each participant was planned to continue for up to 4 years or until the product was registered or approved and available by prescription (in accordance with country-specific regulations), or the study drug could be provided via an Alexion post-trial access program (as allowed by local laws and regulations), whichever occurred first.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Male and female patients \geq 18 years of age diagnosed with gMG (at least 6 months prior to Screening) and confirmed positive by serologic testing for anti-acetylcholine receptor antibodies (AChR antibodies) - Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification Class II to IV with a Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) profile \geq 6 at Screening and randomization (Day 1) - Vaccinated against meningococcal infection - Stable doses of ISTs prior to Screening were allowed but not required
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Ravulizumab: Concentrated sterile, preservative-free aqueous solution (10 mg/mL) in single-use 30 mL vials, IV infusion
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Placebo: Sterile, preservative-free aqueous solution in single-use 30 mL vials, IV infusion
15. Concomitant therapy	<p>All participants in the Ravulizumab Treated Set used concomitant MG medications. Overall, concomitant MG medications (other than IVIg) used by > 25% of participants in the Ravulizumab Treated Set were pyridostigmine bromide (66.9%), prednisone (47.9%), and mycophenolate mofetil (28.4%).</p> <p>The most commonly used IST in the Ravulizumab Treated Set was corticosteroids (73.4%). In the Ravulizumab Treated Set, 10.7% of participants used IVIg and 4.7% of participants used any PE/PP.</p> <p>In the OLE Period, physicians had the option to adjust IST therapies. A majority (68.3%; n = 110) of participants had a change in concomitant MG medication during the OLE Period. The most common reason for change in corticosteroid therapies was improvement in MG symptoms. At the end of the OLE Period, 30.1% (34 of 113) of patients decreased their daily dose of corticosteroid therapy and 12.4% (14 of 113) of patients stopped corticosteroid therapy. Two participants took prohibited concomitant MG medication of rituximab during the OLE Period, one of which was due to MG clinical deterioration.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary Change from Baseline in MG-ADL total score at Week 26 of the Randomized-Controlled Period.</p> <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change from Baseline in QMG total score at Week 26.

	<ul style="list-style-type: none"> • Improvement of at least 5 points in the QMG total score from Baseline at Week 26. Change from Baseline in the Revised MG-QoL15r score at Week 26. • Change from Baseline in Neuro-QoL Fatigue score at Week 26. • Improvement of at least 3 points in the MG-ADL total score from Baseline at Week 26. • <p>Exploratory</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change from Baseline in the MGC score at Week 26. • MGFA-PIS at Week 26 • Change from Baseline in EQ-5D-5L at Week 26. • Change from Baseline in MG-ADL subcomponent scores (bulbar, limbs, respiratory, and ocular) at Week 26. • Change from Baseline in QMG subcomponent scores (bulbar, limbs, respiratory, and ocular) at Week 26. • Incidence of hospitalizations/MG-related hospitalizations. • Incidence of Clinical Deterioration/MG crisis
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence of adverse events and serious adverse events over time. • Changes from Baseline in vital signs and laboratory assessments.
18. Statistical methods	Efficacy and safety summaries are presented by treatment group. For continuous variables, the change from Baseline was analysed using MMRM. Summary statistics included the number of observations (n), mean, SD, median, minimum, and maximum values. Frequencies and percentages were calculated for categorical variables.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>Overall, 50.9% of patients in the Full Analysis Set were female; 73.1% were White, and the mean age was 55.6 years at the time of first infusion. A majority of patients (69.1%) were 18 to 65 years of age at the time of first infusion, and approximately half of the patients (53.7%) were in the baseline weight category ≥ 60 kg to < 100 kg. Per protocol, all patients were diagnosed with MG ≥ 6 months prior to providing informed consent and had MG-ADL total score ≥ 6. A majority of patients were in MGFA classification categories II or III. Overall, 82 (47%) patients (placebo: 39 [44%]; ravulizumab: 43 [50%]) had hospitalizations within 2 years prior to Screening; mean number of hospitalizations was 2.3 for both treatment groups. The majority of these patients had hospitalizations related to MG (placebo: 32/39 patients; ravulizumab: 32/43); mean number of MG-related hospitalizations was 2.0 for both treatment groups.</p> <p>Overall, 50.9% of participants in the Open-label Extension Set were female; 73.3% were White, and the mean age was 55.9 years at the time of first infusion of study intervention (placebo or ravulizumab). A majority of participants (68.3%) were 18 to 65 years of age at the time of first infusion, and approximately half of the participants (55.3%) were in the baseline weight category ≥ 60 kg to < 100 kg (Table 6). The population in the OLE Period was similar to that of the Primary Analysis Period</p>
20. Efficacy results	<p>Randomized-Controlled Period</p> <p>This study met its primary objective by demonstrating the superiority of ravulizumab over placebo in MG-ADL total score. Treatment with ravulizumab resulted in a statistically significant reduction in MG-ADL total score from Baseline to Week 26 compared to placebo ($p = 0.0009$). The treatment effect of ravulizumab was demonstrated as early as Week 1 ($p = 0.0265$) and was sustained through Week 26.</p>

	<p>A statistically significant improvement was observed in the ravulizumab group compared to the placebo group for the first 2 of the 5 secondary endpoints (ie, Quantitative Myasthenia Gravis [QMG] and QMG responder) according to a prespecified hierarchical testing order. Since the treatment difference did not reach statistical significance for the change from Baseline in MG-QoL15r total score assessment ($p = 0.0636$), nominal p-values are presented for change from Baseline in Neuro-QoL Fatigue score and improvement of at least 3 points in MG-ADL total score at Week 26. Results for all secondary endpoints consistently favored ravulizumab compared to placebo.</p> <p>Open-Label Extension</p> <p>MG-ADL and QMG total scores• Treatment with ravulizumab resulted sustained improvements in MG-ADL total score and QMG total score from Baseline through the EOS in the RAV/RAV treatment group.</p> <ul style="list-style-type: none"> • During the OLE Period, rapid and sustained improvements in the MG-ADL total score and QMG total score were observed in the PBO/RAV treatment group which were of a similar magnitude as the improvements observed for the MG-ADL score and QMG total score in the RAV/RAV treatment group. <p>QMG \geq 5-point Improvement</p> <ul style="list-style-type: none"> • The proportion of clinical responders in the RAV/RAV treatment group remained consistent through the end of the OLE Period. • During the OLE Period, the QMG \geq 5-point response observed in the PBO/RAV treatment group was of a similar magnitude as the response observed in participants receiving ravulizumab for the duration of the study. <p>MG-QoL15r total score, Neuro-QoL fatigue score, and MG-ADL \geq 3-point Improvement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although not statistically significant at Week 26, trends favoring ravulizumab were observed for the secondary endpoints of MGQoL15r total score, the Neuro-QoL fatigue score, and MG-ADL \geq 3-point improvement which continued up through the EOS
21. Safety results	<p>Overall during ravulizumab treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs were experienced by 96.4% of participants and most common AEs \geq 10% were COVID-19, headache, diarrhea, arthralgia, back pain, nausea, urinary tract infection, nasopharyngitis, fatigue, and dizziness. • Most AEs were Grade 1 (87%) or Grade 2 (66.3%) in severity. • Sixty-six (39.1%) participants had SAEs (154 events); the most frequent SAEs (\geq 2% of total participants) were COVID-19 (3.6%), MG (3.0%), and COVID-19 pneumonia (2.4%). • Three participants in the RAV/RAV treatment group had SAEs (unrelated to study drug) which led to discontinuation of study drug. None of the participants in the PBO/RAV

	<p>treatment group discontinued study drug after switching to ravulizumab during the OLE Period.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eight participants died during the study; 2 participants (ravulizumab) died during the RCP (cerebral hemorrhage and COVID-19 pneumonia), and 6 participants died during the OLE Period; 3 due to COVID-19, 1 due to drug toxicity to various agents, 1 due to dehydration, and 1 due to an unknown reason. None of the deaths was considered to be related to the study drug. • No cases of meningococcal infections were reported. <p>Safety data are consistent with the known safety profile of ravulizumab with no new safety concerns.</p>
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> • The treatment effect of ravulizumab was demonstrated as early as Week 1 and sustained through the EOS. After switching to ravulizumab treatment during the OLE Period, participants from the placebo group showed a rapid onset of efficacy of a similar magnitude of improvement in MG-ADL total score and QMG total score to that observed in the ravulizumab group during the RCP. • Treatment with ravulizumab was well tolerated. No cases of meningococcal infections were reported. • Treatment with ravulizumab provided continued complete and sustained inhibition of terminal complement (serum free C5) overall throughout the study. • Two of 82 (2.4%) participants in the PBO/RAV treatment group showed treatment-emergent ADA positive responses at the early termination/EOS visits during the OLE period. None of these participants exhibited anti-ravulizumab NABs, and the presence of ADA had no apparent impact on efficacy, safety, PK, or PD. • No new safety signals were identified, and the benefit-risk profile of ravulizumab for the treatment of adults with gMG remains favorable.
Applicant (registration certificate holder)	<p>Full Name: Wendy Niebler</p> <p>Signature: </p>

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

Звіт про клінічне випробування № 4

ALXN1210-MG-306

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	УЛЬТОМІРІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)
2. Заявник	Спрощене акціонерне товариство АЛЕКСІОН ЮРОП (ALEXION EUROPE SAS) 103-105 ру Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франція (103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret, France)
3. Виробник	<i>Випуск серії готового лікарського засобу:</i> Алексіон Фарма Інтернешнл Оперейшнз Лімітед (Alexion Pharma International Operations Limited) Виробничі потужності Алексіон в Дубліні (ADMF): Коледж Бізнес енд Технолоджі Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублін 15, D15 R925, Ірландія (Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF): College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland)
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). Інше. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ALXN1210-MG-306: Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо- контрольоване, багатоцентрове дослідження фази 3 з метою оцінки безпечності та ефективності равулізумабу в дорослих пацієнтів із генералізованою міастенією гравіс, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу
6. Фаза клінічного випробування	3

Переклад вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12.20 23

7. Період проведення клінічного випробування	З 26 березня 2019 р. (рандомізація першого пацієнта) до 25 травня 2023 р. (останній візит останнього пацієнта)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було ініційоване у 149 дослідницьких центрах у різних країнах світу; у 145 із них дослідження активно проводилося. Пацієнти пройшли скринінг для участі в дослідженні у 103 дослідницьких центрах у 15 країнах і були включені в дослідження у 85 центрах у 13 країнах (Канада, Чеська Республіка, Данія, Франція, Німеччина, Ізраїль, Італія, Японія, Нідерланди, Південна Корея, Іспанія, Швейцарія та США). Центри в кожній із 2 країн (Австрія та Португалія) проводили скринінг пацієнтів, але жодного пацієнта не було рандомізовано.
9. Кількість досліджуваних	<p>Заплановано: 160 пацієнтів Проаналізовано: 175 пацієнтів були рандомізовані (равулізумаб: 86 пацієнтів; плацебо: 89 пацієнтів); 161 пацієнта було включено до популяції додаткового відкритого дослідження, а 169 пацієнтів склали популяцію пацієнтів, які отримували равулізумаб.</p> <p>Популяція пацієнтів, які отримували равулізумаб: Усі пацієнти, які отримали хоча б 1 дозу равулізумабу в період рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) або додаткового відкритого дослідження (ДВД). Основна популяція для оцінки безпеки під час лікування равулізумабом складалася з пацієнтів, які отримували равулізумаб.</p> <p>Популяція пацієнтів у додатковому відкритому дослідженні: Усі пацієнти, які отримали хоча б 1 дозу равулізумабу, починаючи з тижня 26 (для реєстрації всіх даних за період ДВД)</p>



Переклад вірно

Баун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
_____ 20 25 р.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Цілі:

Основна ціль:

- Оцінити ефективність равулізумабу порівняно з плацебо при лікуванні генералізованої міастенії гравіс (гМГ), виходячи з поліпшення показника за Шкалою оцінки повсякденної діяльності при міастенії гравіс (MG-ADL).

Вторинні цілі:

- Оцінити ефективність равулізумабу порівняно з плацебо при лікуванні гМГ, виходячи з поліпшення загального показника за Шкалою кількісної оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії (QMG).
- Оцінити ефективність равулізумабу порівняно з плацебо при лікуванні гМГ, виходячи з поліпшення показників оцінки якості життя.
- Оцінити ефективність равулізумабу порівняно з плацебо при лікуванні гМГ, виходячи з показників оцінки інших кінцевих точок ефективності.

Пошукові цілі:

- Оцінити ефективність равулізумабу при лікуванні гМГ, виходячи з показників оцінки інших кінцевих точок ефективності протягом усього дослідження.

ФК/ФД/імуногенність:

- Оцінити ФК/ФД та імуногенність равулізумабу при лікуванні гМГ протягом усього дослідження.

Безпека:

- Охарактеризувати загальну безпечність равулізумабу при лікуванні гМГ.

Кінцеві точки:

Первинні:

- Зміна загального показника за шкалою MG-ADL на тижні 26 від вихідного рівня рандомізованого контрольованого періоду.

Вторинні:

- Зміна загального показника за шкалою QMG на тижні 26 від вихідного рівня.
- Зміна загального показника за опитувальником із 15 пунктів для оцінки якості життя при міастенії (MG-QoL15r) на тижні 26 від вихідного рівня.

Переклад вірно
Бакун А.О. _____
Фахівець з регуляторних питань
Підпис
20 25р.

	<ul style="list-style-type: none"> • Зміна показника оцінки втоми за опитувальником Neuro-QoL на тижні 26 від вихідного рівня. • Поліпшення загального показника шкали MG-ADL щонайменше на 3 бали від вихідного рівня до тижня 26. • Поліпшення загального показника шкали QMG щонайменше на 5 балів від вихідного рівня до тижня 26. <p><u>Пошукові:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна показника за шкалою MGC на тижні 26 від вихідного рівня. - Показник за шкалою MGFA-PIS на тижні 26. - Зміна показника за опитувальником EQ-5D-5L на тижні 26 від вихідного рівня. - Зміна показників за підшкалами MG-ADL (довгастий мозок, кінцівки, дихальна система, органи зору) на тижні 26 від вихідного рівня. - Зміна показників за підшкалами QMG (довгастий мозок, кінцівки, дихальна система, органи зору) на тижні 26 від вихідного рівня. - Частота випадків госпіталізації, зокрема випадків, пов'язаних із МГ. - Частота випадків клінічного погіршення/міастенічного кризу. <p><u>ФК/ФД/імуногенність:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна концентрації равулізумабу в сироватці крові в часовій динаміці. - Зміна концентрації вільного C5 у сироватці крові в часовій динаміці. - Частота випадків розвитку антитіл до лікарського засобу в часовій динаміці. <p><u>Безпека:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Частота виникнення побічних явищ і серйозних побічних явищ у часовій динаміці. - Зміни в основних фізіологічних показниках і результатах лабораторних аналізів від вихідного рівня.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження ALXN1210-MG-306 було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим дослідженням фази 3 з додатковим відкритим періодом, яке проводилося в паралельних групах із метою оцінки безпечності та ефективності застосування равулізумабу у вигляді внутрішньовенної інфузії при лікуванні дорослих пацієнтів із гМГ. РКД складалося з 26-тижневого періоду лікування в подвійному сліпому режимі. Після 26-тижневого періоду РКД усі пацієнти могли отримувати підтримувальні дози равулізумабу кожні 8 тижнів протягом періоду ДВД. Пацієнтам, які раніше отримували плацебо, вводили навантажувальну дозу, перш ніж розпочати застосування равулізумабу у відкритому режимі. Планувалося, що участь кожного з пацієнтів у ДВД триватиме щонайбільше 4 роки або доти, доки препарат не буде зареєстрований чи схвалений і стане доступним для придбання за рецептом (відповідно до правових норм конкретної країни), або ж після завершення випробування досліджуваний препарат може надаватися компанією Алексіон у рамках Програми надання доступу до досліджуваних препаратів учасникам клінічних досліджень (згідно з місцевими законами та правилами), залежно від того, що відбудеться раніше.</p>

Заразклад вірно
 Бакун А.О. Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12 2023 р.

12. Основні критерії включення	<p>- Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком ≥ 18 років із діагностованою гМГ (щонайменше за 6 місяців до скринінгу) та підтвердженим позитивним результатом серологічного тесту на антитіла до ацетилхолінових рецепторів (антитіла до AChR)</p> <p>- Міастенія класу II–IV за клінічною класифікацією Американського фонду міастенії гравіс та показник шкали оцінки повсякденної діяльності при міастенії (MG-ADL) ≥ 6 балів на момент скринінгу та рандомізації (день 1)</p> <p>- Проведена вакцинація проти менінгококової інфекції</p> <p>- Застосування імуносупресивної терапії (ICT) у стабільних дозах до скринінгу було дозволене, але не обов'язкове</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Равулізумаб: концентрований стерильний водний розчин без консервантів (10 мг/мл) в одноразових флаконах по 30 мл, для в/в інфузії
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо: стерильний водний розчин без консервантів в одноразових флаконах по 30 мл, для в/в інфузії
15. Супутня терапія	<p>Усі пацієнти в популяції учасників, які отримували равулізумаб, застосовували супутні препарати для лікування МГ. Зазвичай супутніми препаратами для лікування МГ (окрім внутрішньовенного імуноглобуліну [ВВІГ]), які отримували $>25\%$ пацієнтів у групі равулізумабу, були піридостигміну бромід (66,9%), преднізон (47,9%) і мікофенолату мофетил (28,4%).</p> <p>Найчастіше препаратами ICT, які застосовувалися в групі равулізумабу, були кортикостероїди (73,4%). У групі равулізумабу 10,7% пацієнтів отримували ВВІГ, а 4,7% учасників проходили процедуру плазмообміну (ПО)/плазмаферезу (ПФ).</p> <p>У період ДВД лікарі мали можливість коригувати ICT. Більшість пацієнтів (68,3%; $n = 110$) так чи інакше змінили супутні препарати для лікування МГ протягом періоду ДВД. Найчастішою причиною зміни терапії кортикостероїдами було поліпшення симптомів МГ. Наприкінці періоду ДВД 30,1% (34 зі 113) пацієнтів зменшили добову дозу кортикостероїдної терапії, а 12,4% (14 зі 113) пацієнтів припинили прийом кортикостероїдів. Двоє пацієнтів у період ДВД приймали супутній препарат для лікування МГ ритуксимаб, заборонений для застосування в цьому дослідженні. В одному з цих випадків це було зумовлено погіршенням клінічного перебігу МГ.</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.10 2025 р.

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні Зміна загального показника за шкалою MG-ADL на тижні 26 від вихідного рівня рандомізованого контрольованого періоду.</p> <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна загального показника за шкалою QMG на тижні 26 від вихідного рівня. • Поліпшення загального показника за шкалою QMG щонайменше на 5 балів на тижні 26 від вихідного рівня. Зміна показника переглянутої шкали MG-QoL15r на тижні 26 від початкового рівня. • Зміна показника оцінки втоми за опитувальником Neuro-QoL на тижні 26 від вихідного рівня. • Поліпшення загального показника за шкалою MG-ADL щонайменше на 3 бали на тижні 26 від вихідного рівня. • <p>Пошукові</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна показника за шкалою MGC на тижні 26 від вихідного рівня. • Показник за шкалою MGFA-PIS на тижні 26. • Зміна показника за опитувальником EQ-5D-5L на тижні 26 від вихідного рівня. • Зміна показників за підшкалами MG-ADL (довгастий мозок, кінцівки, дихальна система, органи зору) на тижні 26 від вихідного рівня. • Зміна показників за підшкалами QMG (довгастий мозок, кінцівки, дихальна система, органи зору) на тижні 26 від вихідного рівня. • Частота випадків госпіталізації, зокрема випадків, пов'язаних із МГ. • Частота випадків клінічного погіршення/міастенічного кризи
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота виникнення побічних явищ і серйозних побічних явищ у часовій динаміці. • Зміни в основних фізіологічних показниках і результатах лабораторних аналізів від вихідного рівня.
18. Статистичні методи	<p>Резюме даних щодо ефективності та безпеки представлено з розбивкою за групами лікування. Для неперервних змінних зміну від вихідного рівня аналізували за допомогою моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань (MMRM). Підсумкові статистичні дані включали кількість спостережень (n), середнє значення, стандартне відхилення (СВ), медіанне, мінімальне та максимальне значення. Для категорійних змінних розраховували частоту та відсотки.</p>



Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань _____
 18.12.2023

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Загалом 50,9% пацієнтів у популяції для повного аналізу склали жінки; 73,1% належали до європеїдної раси, середній вік на момент першої інфузії становив 55,6 року. Більшість пацієнтів (69,1%) на момент першої інфузії мали вік від 18 до 65 років, приблизно половина пацієнтів (53,7%) на вихідному рівні належали до вагової категорії від ≥ 60 кг до < 100 кг. Відповідно до протоколу, в усіх пацієнтів МГ була діагностована за ≥ 6 місяців до надання інформованої згоди на участь у дослідженні, а загальний показник за шкалою MG-ADL становив ≥ 6 балів. Більшість пацієнтів належали до категорії II або III за класифікацією MGFA. Загалом у 82 (47%) пацієнтів (плацебо — 39 [44%]; равулізумаб — 43 [50%]) були випадки госпіталізації у 2-річний період до скринінгу; середня кількість випадків госпіталізації становила 2,3 в обох групах лікування. Більшість таких пацієнтів були госпіталізовані з приводу МГ (плацебо — 32/39 пацієнтів; равулізумаб — 32/43); середня кількість госпіталізацій з приводу МГ становила по 2,0 випадки в обох групах лікування.</p> <p>Загалом 50,9% пацієнтів у популяції додаткового відкритого дослідження склали жінки; 73,3% належали до європеїдної раси, середній вік становив 55,9 року на момент першої інфузії в межах дослідження (плацебо або равулізумаб). Більшість пацієнтів (68,3%) на момент першої інфузії мали вік від 18 до 65 років, приблизно половина пацієнтів (55,3%) на вихідному рівні належали до вагової категорії від ≥ 60 кг до < 100 кг (таблиця 6). Популяція в період ДВД була подібною до популяції в період проведення первинного аналізу</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Рандомізований контрольований період</p> <p>Дослідження досягло своєї основної мети, продемонструвавши більшу ефективність равулізумабу порівняно з плацебо за загальним показником шкали MG-ADL. Результатом лікування равулізумабом було статистично значуще зниження загального показника MG-ADL на тижні 26 від вихідного рівня порівняно з плацебо ($p = 0,0009$). Ефект лікування равулізумабом спостерігався вже на тижні 1 ($p=0,0265$) і зберігався до тижня 26.</p> <p>Статистично значуще поліпшення відзначалося в групі равулізумабу порівняно з групою плацебо за першими двома з 5 вторинних кінцевих точок (тобто, кількісна оцінка тяжкості проявів міастенії гравіс [QMG] і відповідь на лікування за шкалою QMG) згідно з попередньо визначеною багаторівневою процедурою перевірки. Оскільки різниця між групами лікування в показниках зміни загального показника за опитувальником MG-QoL15r від вихідного рівня не досягла статистичної значущості ($p = 0,0636$), представлено номінальні р-значення для зміни показника оцінки втоми за шкалою Neuro-QoL і поліпшення загального показника за шкалою MG-ADL щонайменше на 3 бали на тижні 26 від вихідного рівня. Результати за всіма вторинними кінцевими точками стабільно свідчать на користь равулізумабу порівняно з плацебо.</p>


 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12 2023 р.

Додаткове відкрите дослідження

Загальні показники за шкалами MG-ADL і QMG • Результатом лікування равулізумабом було стійке поліпшення загального показника MG-ADL і загального показника QMG від вихідного рівня до завершення дослідження в групі лікування RAV/RAV (равулізумаб/равулізумаб).

- Протягом періоду ДВД у групі лікування PBO/RAV (плацебо/равулізумаб) спостерігалось швидке та стійке поліпшення загального показника за шкалою MG-ADL та загального показника за шкалою QMG, подібне до поліпшення, що спостерігалось в показниках MG-ADL та в загальному показнику QMG у групі лікування RAV/RAV.

Поліпшення показника QMG на ≥ 5 балів

- Частка пацієнтів із клінічною відповіддю в групі RAV/RAV залишалася незмінною до завершення періоду ДВД.

- Протягом періоду ДВД відповідь у вигляді поліпшення показника QMG на ≥ 5 балів, що спостерігалася в групі PBO/RAV, за величиною була подібна до відповіді, що спостерігалася в пацієнтів, які отримували равулізумаб протягом усього дослідження.

Загальний показник MG-QoL15r, показник втоми за опитувальником Neuro-QoL і поліпшення показника MG-ADL на ≥ 3 бали

- Хоча ці показники на тижні 26 не мали статистичної значущості, спостерігалися тенденції на користь равулізумабу за вторинними кінцевими точками у вигляді загального показника MGQoL15r, показника втоми за опитувальником Neuro-QoL та поліпшення показника MG-ADL на ≥ 3 бали, які зберігалися до завершення дослідження.

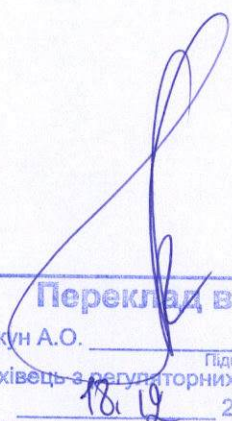
21. Результати безпеки

Протягом усього періоду лікування равулізумабом:

- ПЯ виникли у 96,4% пацієнтів, причому найбільш поширеними ПЯ (виникли у $\geq 10\%$ пацієнтів) були COVID-19, головний біль, діарея, артралгія, біль у спині, нудота, інфекції сечовивідних шляхів, назофарингіт, втома та запаморочення.
- Більшість ПЯ відповідали критеріям 1-го (87%) або 2-го (66,3%) ступеня тяжкості.
- У 66 (39,1%) пацієнтів виникли СПЯ (154 явища); найчастішими СПЯ (виникли у $\geq 2\%$ від загальної кількості пацієнтів) були COVID-19 (3,6%), МГ (3,0%) та пневмонія внаслідок COVID-19 (2,4%).
- У 3 пацієнтів із групи RAV/RAV виникли СПЯ (не пов'язані з досліджуваним препаратом), що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату. У групі PBO/RAV жоден пацієнт після переходу на равулізумаб протягом періоду ДВД не припинив прийом досліджуваного препарату.
- Вісім пацієнтів померли під час дослідження, 2 пацієнти (які отримували равулізумаб) померли в період РКД (внутрішньомозковий крововилив і пневмонія внаслідок

Підписано
20 2023

	<p>COVID-19), а 6 пацієнтів померли в період ДВД: 3 — через COVID-19, 1 — через токсичність різних лікарських препаратів, 1 — через зневоднення та 1 — з невідомої причини. Жоден із випадків смерті не було визнано таким, що пов'язаний із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Про випадки менінгококової інфекції не повідомлялося.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Лікувальний ефект равулізумабу спостерігався вже на тижні 1 і зберігався до завершення дослідження. Після переходу на лікування равулізумабом протягом періоду ДВД у пацієнтів групи плацебо відзначався швидкий ефект, подібний за величиною до поліпшення загального показника MG-ADL і загального показника QMG, що спостерігалось в групі равулізумабу в період РКД. • Лікування равулізумабом добре переносилося. Про випадки менінгококової інфекції не повідомлялося. • Лікування равулізумабом забезпечувало тривале, повне та стійке інгібування кінцевого компонента системи комплементу (вільного C5 у сироватці крові) протягом усього дослідження. • У 2 із 82 (2,4%) пацієнтів із групи RBO/RAV відзначався позитивний результат тесту на АЛЗ під час візиту передчасного припинення/візиту завершення дослідження в період ДВД. У жодного з цих пацієнтів не було виявлено нейтралізуючих антитіл до равулізумабу, і наявність АЛЗ не чинила помітного впливу на ефективність, безпеку, ФК або ФД. <p>Нових сигналів безпеки виявлено не було, профіль користі-ризик равулізумабу при лікуванні дорослих пацієнтів з гМГ залишається сприятливим.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">/підпис/</p> <hr/> <p>(підпис) <i>Венді Нейблер (Wendy Neibler)</i></p> <hr/> <p>(ПІБ)</p>


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12.2023 р.

Annex 30

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

Clinical study report №5


ALXN1210-NMO-307

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ULTOMIRIS® (INN-ravulizumab)
2. Applicant	ALEXION EUROPE SAS 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France
3. Manufacturer	<i>Batch release of finished product</i> Alexion Pharma International Operations Limited <i>Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF):</i> College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland
4. Studies conducted:	• yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	ALXN1210-NMO-307: A Phase 3, External Placebo-Controlled, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adult Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	From 13 Dec 2019 (first patient enrolled) till 15 Mar 2022 (end of the Primary Treatment Period).
8. Countries, where clinical trial has been conducted	This study was conducted at 36 sites that enrolled 58 patients across 11 countries (Australia, Canada, Denmark, Germany, Italy, Japan, the Republic of Korea, Poland, Spain, the United Kingdom, and the United States). The placebo comparator group from Study ECU-NMO-301 included 47 patients across 14 countries (Argentina, Australia, Germany, Denmark, the United Kingdom, Hong Kong, Croatia, Italy, Japan, the Republic of Korea, Russia, Turkey, Taiwan, and the United States).
9. Number of trial subjects	<u>Planned:</u> Approximately 55 eligible adult patients with NMOSD were planned to be enrolled in Study ALXN1210-NMO-307. <u>Analyzed:</u> A total of 58 patients were enrolled in Study ALXN1210-NMO-307; all 58 were included in the Full Analysis Set (FAS), Safety Set, and PK/PD Set, and 55 were included in the Per-Protocol Set (PPS). The placebo group from Study ECU-NMO-301 consisted of a total of 47 patients; 47 were included in the Full Analysis Set, 47 were included in the Safety Set, and 44 were included in the PPS.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Objectives:

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Please see Study ECU-NMO-301
15. Concomitant therapy	A greater percentage of patients in the placebo group were on ImmunoSuppressive Therapies (ISTs) at baseline compared with the ravulizumab group (72.3% and 48.3%, respectively).
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to first adjudicated On-trial Relapse and relapse risk reduction. <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjudicated On-trial ARR • Clinically important change from baseline in HAI • Change from baseline in EQ-5D Index Score (4) and EQ-5D VAS Score • Clinically important worsening from baseline in EDSS
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence of TEAEs, TESAEs, and TEAEs leading to study drug discontinuation • Change in serum ravulizumab concentration over the study duration • Change in serum free C5 concentration over the study duration • Presence and titer of ADAs over the study duration
18. Statistical methods	Hierarchical testing proceeded from 1 to 6 for the primary and key secondary efficacy endpoints, and if statistical significance was not achieved (p-value > 0.05), then subsequent endpoints were not considered statistically significant and all displayed p-values from analyses of lower rank were to be considered nominal.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>The demographic characteristics were balanced between treatment groups. The majority of patients in both the ravulizumab and placebo groups, respectively, were female (89.7% and 89.4%), not Hispanic or Latino (77.6% and 87.2%), and were White (50.0% and 51.1%) or Asian (36.2% and 31.9%).</p> <p>Baseline disease characteristics in both groups were indicative of a patient population with disability representative of the NMOSD population overall. The median age at first dose was 46.0 years in the ravulizumab group and 44.0 years in the placebo group; 7 (12.1%) patients in the ravulizumab group and 3 (6.4%) in the placebo group were ≥ 65 years of age. Most (> 85%) patients in both groups used supportive immunosuppressive therapy (IST) for NMOSD prior to study treatment. The most common ISTs for NMOSD prior to study treatment were corticosteroids, rituximab, and azathioprine. At baseline, 48.3% in the ravulizumab group and 72.3% of patients in the placebo group were on concomitant ISTs.</p> <p>Differences in baseline characteristics between the ravulizumab and Study ECU-NMO-301 placebo treatment groups were evaluated using standardized mean differences; propensity score strata and stabilized inverse probability of treatment weight (SIPTW) weighted summaries reduced imbalances in baseline characteristics and therefore any</p>

	<p>potential bias introduced through an external control; these methodologies were subsequently used to control for potential biases in sensitivity analyses. To characterize the amount of uncontrolled confounding that would account for the treatment effect, an E-value as described in VanderWeele, 2017 was calculated.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Primary Endpoint: The study met its primary objective by demonstrating the efficacy of ravulizumab for the treatment of adult patients with NMOSD. No adjudicated On-trial Relapse was observed with ravulizumab treatment during the Primary Treatment Period. A significant effect on the primary endpoint of time to first adjudicated On-trial Relapse and relapse risk reduction was observed with ravulizumab treatment compared to placebo during the Primary Treatment Period ($p < 0.0001$). The hazard ratio (95% CI) for ravulizumab compared with placebo was 0.014 (0.000, 0.103), representing a 98.6% reduction in the risk of relapse. Data from sensitivity analyses, including analyses stratified by propensity score strata and using weighted analysis, are consistent with those from the primary analysis, demonstrating a substantial treatment effect of ravulizumab compared to placebo in the reduction in relapse risk. These sensitivity analyses indicate that any differences in baseline characteristics due to the trial design did not confound the results of the primary analysis. Two patients in the ravulizumab group had an On-trial Relapse as determined by the Treating Physician that was adjudicated negatively by the RAC. The results for time to first On-trial Relapse as determined by the Treating Physician were consistent with the results of the primary analysis ($p < 0.0001$). A consistent effect on the time to first adjudicated On-trial Relapse was observed for ravulizumab compared with placebo across all pre-specified subgroups, including regions, age groups, gender, race (Asian, White), use of concomitant IST at baseline, and prior rituximab use.</p> <p>Secondary Efficacy Endpoints: The study met the first 2 of the 5 secondary endpoints according to the prespecified rank order (ie, Adjudicated On-trial annualized relapse rate [ARR] and Clinically important changes from baseline in Hauser Ambulation Index [HAI]). The adjudicated On-trial ARR was 0.00 in the ravulizumab group, representing a statistically significant lower ARR than 0.25 (1 adjudicated On-trial annualized relapse per 4 patient-years) ($p < 0.0001$). The results of sensitivity analyses were statistically significant and consistent with those of the main analysis. Patients in the ravulizumab group had a statistically significant lower odds of experiencing clinically important worsening in HAI score, which represents functional status and physical disability, compared with patients in the placebo group ($p = 0.0228$). While not statistically significant, similar effects favoring ravulizumab were observed for the analyses of change from baseline in European Quality of Life Health 5-dimension Questionnaire (EQ-5D) Index Score ($p = 0.0567$), change from baseline in EQ-5D visual analogue scale (VAS) score (nominal $p = 0.0297$), and clinically important worsening from baseline in EDSS score (nominal $p = 0.0588$). Since the treatment effect did not reach statistical significance for the change from baseline in EQ-5D Index Score assessment, nominal p-values are presented for change from baseline in EQ-5D VAS Score and clinically important worsening from baseline in EDSS score.</p> <p>Additional Efficacy Endpoints:</p>

	<p>No patients in the ravulizumab group had an On-trial relapse (as determined by the Treating Physician) that required hospitalization, which resulted in a lower annualized relapse-related hospitalization rate for the ravulizumab group compared with the placebo group ($p < 0.0001$).</p> <p>The rates of annualized On-trial Relapse-related (as determined by the Treating Physician) acute treatment with high dose oral steroids, IV methylprednisolone, and PE were all significantly lower in the ravulizumab group compared with the placebo group (high-dose oral steroid: 0.00 versus 0.13 for placebo, $p = 0.0005$; IV methylprednisolone: 0.00 versus 0.47 for placebo, $p < 0.0001$; and plasma exchange: 0.01 versus 0.21 for placebo, $p = 0.0002$).</p>
21. Safety results	<p>Overall, treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported in 53 (91.4%) patients in the ravulizumab group. Most TEAEs were not related to study drug and were mild in severity. No patients died during the study.</p> <p>The most common TEAEs (occurring in $\geq 10\%$ of patients) included coronavirus disease 2019 (COVID-19) (14 [24.1%] patients), headache (14 [24.1%] patients), back pain (7 [12.1%] patients), arthralgia (6 [10.3%] patients), and urinary tract infection (6 [10.3%] patients).</p> <p>The only System Organ Class (SOC) with treatment-emergent serious adverse events (TESAEs) reported by more than 1 patient in the ravulizumab group was Infections and infestations (5 [8.6%] patients), and included encephalitis meningococcal, infection, intervertebral discitis, meningococcal sepsis, and pneumonia (1 [1.7%] patient each).</p> <p>One (1.7%) patient experienced 3 TEAEs (bronchitis, encephalitis meningococcal, and stenotrophomonas infection) that resulted in withdrawal from the study drug.</p> <p>Two (3.4%) patients in the ravulizumab group each experienced 1 event of meningococcal infection. Both patients were promptly treated and recovered with no sequelae.</p> <p>Infusion reactions were reported in 20 (34.5%) patients in the ravulizumab group. Four (6.9%) patients had infusion reactions that led to study drug interruption during a total of 5 infusions. None of these infusion reactions were serious, and the total infusion volume was subsequently administered in each case.</p> <p>The overall rate of TEAEs and TESAEs did not increase with increased exposure to ravulizumab, and no TESAEs were reported in the ravulizumab group in the 21 patients treated beyond 18 months. There were no clinically significant findings based on laboratory evaluations, vital signs, body weight, or electrocardiograms (ECGs).</p>
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> - The study met its primary objective by demonstrating the efficacy of ravulizumab for the treatment of adult patients with NMOSD. No adjudicated On-trial Relapses were observed in patients treated with ravulizumab during the Primary Treatment Period. A significant effect on the time to first adjudicated On-trial Relapse and relapse risk reduction was observed with ravulizumab treatment during the Primary Treatment Period. Corresponding benefits of ravulizumab treatment were also observed for the adjudicated On-trial ARR. - Treatment with ravulizumab also resulted in a lower odds of experiencing clinically important worsening in functional status and physical disability, as measured by the HAI score, compared with placebo, and lower rates of physician reported On-trial Relapse treatment and hospitalizations compared to placebo. - Treatment with ravulizumab was well tolerated, as evidenced by the low number of TESAEs and proportion of patients who had study drug withdrawn due to 1 or more TEAEs. The 2 patients who

	<p>experienced meningococcal infection were promptly treated and recovered with no sequelae.</p> <ul style="list-style-type: none">- The safety of ravulizumab in patients with NMOSD observed in this study is consistent with the well-established safety profile of ravulizumab in indications for which it is already approved (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome, and generalized myasthenia gravis).- Treatment with ravulizumab provided immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement (serum free C5) throughout the treatment period in patients with NMOSD.- No treatment-emergent immunogenicity was observed following ravulizumab treatment in patients with NMOSD.
Applicant (registration certificate holder)	<p>Full Name: Ghaith Mitri</p> <p>Signature: </p>

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

Звіт про клінічне випробування № 5

ALXN1210-NMO-307

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	УЛЬТОМІРІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)
2. Заявник	Спрощене акціонерне товариство АЛЕКСІОН ЮРОП (ALEXION EUROPE SAS) 103-105 ру Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франція (103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret, France)
3. Виробник	<i>Випуск серії готового лікарського засобу:</i> Алексіон Фарма Інтернешнл Оперейшнз Лімітед (Alexion Pharma International Operations Limited) Виробничі потужності Алексіон в Дубліні (ADMF): Коледж Бізнес енд Технолоджі Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублін 15, D15 R925, Ірландія (Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF): College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland)

Переклад вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
_____ 2025 р.

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). Інше. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ALXN1210-NMO-307: Багатоцентрове відкрите дослідження фази 3 із зовнішнім плацебо-контролем з метою оцінки ефективності та безпечності застосування равулізумабу в дорослих пацієнтів із оптиконевромієлітом з розладом спектру (ОНМРС)
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	З 13 грудня 2019 р. (включення першого пацієнта в дослідження) до 15 березня 2022 р. (завершення основного періоду лікування).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилося в 36 дослідницьких центрах, до яких було набрано 58 пацієнтів в 11 країнах (Австралія, Канада, Данія, Німеччина, Італія, Японія, Республіка Корея, Польща, Іспанія, Сполучене Королівство та США). Групу препарату порівняння представляли 47 пацієнтів, які отримували плацебо під час дослідження ECU-NMO-301, що проводилося в 14 країнах (Аргентина, Австралія, Німеччина, Данія, Сполучене Королівство, Гонконг, Хорватія, Італія, Японія, Республіка Корея, Росія, Туреччина, Тайвань і США).
9. Кількість досліджуваних	<u>Заплановано:</u> У дослідження ALXN1210-NMO-307 планувалося набрати приблизно 55 дорослих пацієнтів з NMOSD, які відповідали критеріям відбору. <u>Проаналізовано:</u> Загалом у дослідженні ALXN1210-NMO-307 взяли участь 58 пацієнтів; усі 58 були включені до популяції для повного аналізу (ППА), до вибірки для аналізу безпеки та вибірки для оцінки ФК/ФД, а 55 пацієнтів були включені до вибірки пацієнтів без відхилень від протоколу (PPS). Група плацебо з дослідження ECU-NMO-301 складалася з 47 пацієнтів; 47 пацієнтів були включені до популяції для повного аналізу, 47 — до вибірки для аналізу безпеки, а 44 — до вибірки PPS.

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12 2023 р.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Цілі:</p> <p>Основна ціль: Оцінити вплив равулізумабу на підтверджені рецидиви під час дослідження* у дорослих пацієнтів з NMOSD. * Рецидиви під час дослідження означають рецидиви, визначені лікарем-дослідником, які сталися в період досліджуваного лікування. Усі рецидиви під час дослідження розглядалися незалежною експертною комісією. Термін «рецидив під час дослідження» використовується для зазначення лише тих явищ, які були підтверджені експертною комісією.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити вплив равулізумабу на річну частоту підтверджених рецидивів (ARR) під час дослідження у дорослих пацієнтів з NMOSD. - Оцінити вплив равулізумабу на неврологічну функцію в дорослих пацієнтів з NMOSD. - Оцінити вплив равулізумабу на якість життя (QoL) у дорослих пацієнтів з NMOSD. - Оцінити вплив равулізумабу на пов'язану із захворюванням інвалідність у дорослих пацієнтів з NMOSD. - Оцінити безпечність равулізумабу для дорослих пацієнтів з NMOSD. - Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) равулізумабу в дорослих пацієнтів з NMOSD. - Охарактеризувати фармакодинаміку (ФД) равулізумабу в дорослих пацієнтів з NMOSD. <p>Охарактеризувати імуногенність равулізумабу в дорослих пацієнтів з NMOSD.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження проводиться в одній групі лікування, а група прийому плацебо з дослідження ECU-NMO-301 (номер IND: 116 207; номер EudraCT: 2013-001150-10; проводилося з 2014 по 2018 рр.) використовується як зовнішній плацебо-контроль. Дослідження ECU-NMO-301 було рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням з оцінки часу до настання події в пацієнтів, рандомізованих у співвідношенні 2:1 для внутрішньовенного введення екулізумабу або плацебо кожні 2 тижні (к2т). Первинною кінцевою точкою був час до першого підтвердженого рецидиву. Дослідження складається з 4 періодів: період скринінгу, основний період лікування, довгостроковий додатковий період та період подальшого спостереження для оцінки безпеки. У період скринінгу тривалістю до 6 тижнів визначали відповідність пацієнтів критеріям відбору для участі в дослідженні. Протягом періоду досліджуваного лікування лікар-дослідник оцінював виникнення рецидивів у пацієнтів. Незалежна експертна комісія розглядала кожен випадок рецидиву під час дослідження, повідомлений лікарем-дослідником, і визначала, чи відповідає він визначеним протоколом критеріям рецидиву NMOSD. «Рецидив під час дослідження» — це рецидив, підтверджений після розгляду експертною комісією.</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12.20 20 р.

12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком >18 років із позитивним результатом тесту на антитіла до AQP4, які мали діагноз NMOSD за міжнародними консенсусними діагностичними критеріями 2015 року. Отриманий у минулому позитивний результат тесту на антитіла до AQP4 допускався, якщо тест проводився за допомогою прийнятного, валідованого клітинного аналізу в акредитованій лабораторії. • Принаймні 1 рецидив за минулі 12 місяців до періоду скринінгу. • Показник Шкали оцінки ступеня інвалідизації (EDSS) ≥ 7 балів • Щеплення проти менінгококової інфекції протягом 3 років до початку застосування равулізумабу або на початку його застосування • Базова імуносупресивна терапія у стабільних дозах була дозволена, але не обов'язкова
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Протягом основного періоду лікування пацієнти у відкритому режимі отримували равулізумаб, який постачався у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах. Усі дози препарату, в тому числі навантажувальну дозу в день 1 і підтримувальні дози в день 15 та надалі один раз кожні 8 тижнів (к8т) вводили шляхом внутрішньовенної інфузії
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Див. дослідження ECU-NMO-301
15. Супутня терапія	Частка пацієнтів, які на момент включення в дослідження отримували імуносупресивну терапію (ICT), була більшою в групі плацебо порівняно з групою равулізумабу (72,3% та 48,3% відповідно).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час до першого підтвердженого рецидиву та зниження ризику рецидиву. <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Річна частота підтверджених рецидивів під час дослідження • Клінічно значуща зміна в індексі ходьби Хаузера (HAI) від вихідного рівня • Зміни від вихідного рівня в індексному показнику (4) за Європейським опитувальником для оцінки якості життя EQ-5D і в показнику візуально-аналогової шкали (ВАШ) EQ-5D • Клінічно значуще погіршення показника шкали EDSS порівняно з вихідним значенням

Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12.2025

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота побічних явищ, що виникли протягом лікування (ПЯПЛ), серйозних побічних явищ, що виникли протягом лікування (СПЯПЛ) та ПЯПЛ, які призвели до припинення застосування досліджуваного препарату • Зміна концентрації равулізумабу в сироватці крові протягом дослідження • Зміна концентрації вільного C5 у сироватці крові протягом дослідження • Наявність і титр антитіл до лікарського засобу (АЛЗ) протягом дослідження
18. Статистичні методи	Проводили багаторівневу перевірку первинних та ключових вторинних кінцевих точок ефективності від 1 до 6. Якщо статистична значущість не досягалася (p -значення $>0,05$), то наступні кінцеві точки визнавалися статистично не значущими, і всі p -значення, отримані в аналізах нижчого рангу, були представлені як номінальні.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Демографічні показники в обох групах лікування були подібними. Більшість пацієнтів у групах равулізумабу та плацебо відповідно були жіночої статі (89,7% та 89,4%), не іспанського або латиноамериканського походження (77,6% та 87,2%), були представниками європеїдної раси (50,0% та 51,1%) або азіяцями (36,2% та 31,9%).</p> <p>Показники захворювання на вихідному рівні в обох групах були характерними для популяції пацієнтів з інвалідністю, репрезентативної для загальної популяції пацієнтів з NMOSD. Медіана віку на момент введення першої дози становила 46,0 років у групі равулізумабу та 44,0 роки в групі плацебо; 7 (12,1%) пацієнтів у групі равулізумабу та 3 (6,4%) пацієнти в групі плацебо були віком ≥ 65 років. Більшість ($>85\%$) пацієнтів в обох групах перед досліджуваним лікуванням отримували підтримувальну імуносупресивну терапію (ICT) з приводу NMOSD. Найбільш поширеними препаратами ICT для лікування NMOSD, які застосовувалися до досліджуваного лікування, були кортикостероїди, ритуксимаб та азатіоприн. На момент включення в дослідження 48,3% пацієнтів у групі равулізумабу та 72,3% пацієнтів у групі плацебо отримували супутню ICT.</p> <p>Відмінності у вихідних характеристиках між групами равулізумабу та плацебо в дослідженні ECU-NMO-301 оцінювали за допомогою стандартизованої різниці середніх значень; використання середнього зваженого значення коефіцієнтів схильності та стабілізованої зворотної ймовірності лікування (SIPTW) зменшили дисбаланс у вихідних характеристиках, а отже, і будь-яку потенційну похибку, внесену через зовнішній контроль; ці методології згодом використовувалися для контролю потенційних похибок в аналізах чутливості. Щоб охарактеризувати кількість неконтрольованих чинників, які можуть вплинути на оцінку лікувального ефекту, було розраховано E-значення, як описано в роботі VanderWeele, 2017.</p>

Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12.2025

20. Результати ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка:</u></p> <p>Дослідження досягло своєї основної мети, продемонструвавши ефективність равулізумабу для лікування дорослих пацієнтів з NMOSD. У пацієнтів, які отримували равулізумаб протягом основного періоду лікування, не було жодного підтвердженого рецидиву. Протягом основного періоду лікування спостерігався значний вплив на первинну кінцеву точку (час до першого підтвердженого рецидиву під час дослідження та зниження ризику рецидиву) при застосуванні равулізумабу порівняно з плацебо ($p < 0,0001$). Відношення ризиків (у дужках — 95% ДІ) при застосуванні равулізумабу порівняно з плацебо становило 0,014 (0,000; 0,103), що означає зниження ризику рецидиву на 98,6%. Результати аналізів чутливості, зокрема аналізів зі стратифікацією за коефіцієнтом схильності та з використанням зважених оцінок, узгоджуються з результатами первинного аналізу, демонструючи суттєвий лікувальний ефект равулізумабу у зниженні ризику рецидиву порівняно з плацебо. Аналізи чутливості вказують на те, що будь-які відмінності у вихідних характеристиках, зумовлені дизайном дослідження, не вплинули на результати первинного аналізу.</p> <p>У двох пацієнтів групи равулізумабу лікар-дослідник визначив рецидив під час дослідження, який не був підтверджений експертною комісією. Результати щодо часу до першого рецидиву під час дослідження, визначені лікарем-дослідником, узгоджувалися з результатами первинного аналізу ($p < 0,0001$). Стабільний вплив на час до першого рецидиву під час дослідження спостерігався при застосуванні равулізумабу порівняно з плацебо в усіх попередньо визначених підгрупах, зокрема в підгрупах із розбивкою за регіоном, віковою категорією, статтю, расою (азійці, європеоїди), отриманням супутньої ІСТ на вихідному рівні та попереднім прийомом ритуксимабу.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u></p> <p>Дослідження досягло перших 2 із 5 вторинних кінцевих точок відповідно до попередньо визначеного ранжування (тобто, річна частота підтверджених рецидивів [ARR] під час дослідження та клінічно значущі зміни від вихідного рівня в індексі ходьби Хаузера [HAI]). Річна частота підтверджених рецидивів під час дослідження в</p>
-----------------------------	--

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12.2025 р.

групі равулізумабу становила 0,00. Це значення ARR є статистично значущо нижчим, ніж 0,25 (1 підтверджений рецидив на рік під час дослідження на 4 пацієнто-роки) ($p < 0,0001$). Результати аналізу чутливості були статистично значущими та узгоджувалися з результатами основного аналізу. У пацієнтів групи равулізумабу була статистично значущо нижча ймовірність клінічно важливого погіршення показника HAI, який відображає функціональний стан і фізичну інвалідність, порівняно з пацієнтами групи плацебо ($p = 0,0228$).

Подібні ефекти на користь равулізумабу, хоча й не були статистично значущими, спостерігалися при аналізі змін від вихідного рівня в індексному показнику за Європейським опитувальником для оцінки якості життя у 5 категоріях (EQ-5D) ($p = 0,0567$), показнику візуально-аналогової шкали (ВАШ) в опитувальнику EQ-5D (номінальне значення $p = 0,0297$) та в показнику клінічно значущого погіршення за шкалою EDSS (номінальне значення $p = 0,0588$). Оскільки лікувальний ефект не досяг статистичної значущості щодо зміни індексного показника за опитувальником EQ-5D від вихідного рівня, представлено номінальні p -значення для зміни показника ВАШ в опитувальнику EQ-5D від вихідного рівня та клінічно значущого погіршення показника EDSS.

Додаткові кінцеві точки ефективності:

У жодного пацієнта в групі равулізумабу не було рецидиву під час дослідження (визначеного лікарем-дослідником), який би потребував госпіталізації. Це зумовило нижчу річну частоту випадків госпіталізації з приводу рецидиву в групі равулізумабу порівняно з групою плацебо ($p < 0,0001$).

Річна частота випадків невідкладного застосування високих доз пероральних стероїдів, в/в введення метилпреднізолону та проведення плазмаобміну у зв'язку з рецидивом під час дослідження (визначеного лікарем-дослідником), була значно нижчою в групі равулізумабу порівняно з групою плацебо (високі дози пероральних стероїдів: 0,00 проти 0,13 у групі плацебо, $p = 0,0005$; в/в метилпреднізолон: 0,00 проти 0,47 у групі плацебо, $p < 0,0001$; плазмаобмін: 0,01 проти 0,21 у групі плацебо, $p = 0,0002$).

Переклад вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець регуляторних питань
18.12.20 р.

21. Результати безпеки	<p>Загалом побічні явища, що виникли протягом лікування (ПЯПЛ), були зареєстровані у 53 (91,4%) пацієнтів групи равулізумабу. Більшість ПЯПЛ не були пов'язані з досліджуваним препаратом і мали легкий ступінь тяжкості. Жоден пацієнт не помер під час дослідження.</p> <p>Найчастішими ПЯПЛ (виникли у >10% пацієнтів) були коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) (14 [24,1%] пацієнтів), головний біль (14 [24,1%] пацієнтів), біль у спині (7 [12,1%] пацієнтів), артралгія (6 [10,3%] пацієнтів) та інфекція сечовивідних шляхів (6 [10,3%] пацієнтів).</p> <p>Єдиним класом систем і органів (КСО), в якому серйозні побічні явища протягом лікування (СПЯПЛ) виникли у понад 1 пацієнта групи равулізумабу, були інфекційні та паразитарні захворювання (5 [8,6%] пацієнтів), зокрема менінгококовий енцефаліт, інфекція, міжхребцевий дисцит, менінгококовий сепсис та пневмонія (кожне з явищ виникло в 1 [1,7%] пацієнта). В одного (1,7%) пацієнта виникло 3 ПЯПЛ (бронхіт, менінгококовий енцефаліт та інфекція, спричинена бактеріями <i>stentrophomonas</i>), що призвело до відміни досліджуваного препарату.</p> <p>У двох (3,4%) пацієнтів із групи равулізумабу було зареєстровано по 1 випадку менінгокової інфекції. Обидва пацієнти отримали невідкладне лікування та одужали без наслідків.</p> <p>Інфузійні реакції були зареєстровані у 20 (34,5%) пацієнтів групи равулізумабу. У чотирьох (6,9%) пацієнтів спостерігалися інфузійні реакції, які призводили до переривання введення препарату під час 5 інфузій. Жодна з цих інфузійних реакцій не була серйозною, і в кожному випадку після відновлення інфузії препарат було введено в повному об'ємі.</p> <p>Загальна частота ПЯПЛ та СПЯПЛ не зростала зі збільшенням тривалості застосування равулізумабу; не було зареєстровано жодних СПЯПЛ у 21 пацієнта групи равулізумабу, який отримував лікування понад 18 місяців. Не було зареєстровано клінічно значущих лабораторних показників, основних фізіологічних показників, даних щодо маси тіла або результатів електрокардіограм (ЕКГ).</p>
------------------------	---

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань _____
 _____ 20 _____

22. Висновок (заключення)	<p>- Дослідження досягло своєї основної мети, продемонструвавши ефективність равулізумабу для лікування дорослих пацієнтів з NMOSD. У пацієнтів, які отримували равулізумаб в основному періоді лікування, не було підтверджених рецидивів під час дослідження. Протягом основного періоду лікування спостерігався значний вплив на час до першого підтвердженого рецидиву під час дослідження та на зниження ризику рецидиву при застосуванні равулізумабу порівняно з плацебо. Відповідні переваги лікування равулізумабом спостерігалися також при оцінюванні річної частоти підтверджених рецидивів під час дослідження.</p> <p>- Крім того, результатом лікування равулізумабом було зниження ймовірності клінічно значущого погіршення функціонального стану та фізичної інвалідності (що визначалося за показником HAI) порівняно з плацебо, а також зниження частоти визначених лікарем рецидивів і випадків госпіталізації під час дослідження порівняно з плацебо.</p> <p>- Лікування равулізумабом добре переносилося, про що свідчить мала кількість СПЯПЛ та частка пацієнтів, які припинили застосування досліджуваного препарату через виникнення 1 або кількох ПЯПЛ. Двоє пацієнтів, які перенесли менінгококову інфекцію, отримали невідкладне лікування та одужали без наслідків.</p> <p>- Безпечність равулізумабу в пацієнтів з NMOSD, яка спостерігалася в цьому дослідженні, узгоджується з точно встановленим профілем безпеки равулізумабу при застосуванні за показаннями, для яких він уже схвалений (пароксизмальна нічна гемоглобінурія, атиповий гемолітико-уремічний синдром і генералізована міастенія гравіс).</p> <p>- У пацієнтів з NMOSD лікування равулізумабом забезпечувало швидке, повне та стійке інгібування кінцевого компонента системи комплементу (вільного C5 у сироватці крові) протягом усього періоду лікування.</p> <p>- При застосуванні равулізумабу в пацієнтів з NMOSD не спостерігалася ознак імуногенності, що з'явилися під час лікування.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">/підпис/</p> <hr/> <p>(підпис) <i>Gaim Mimpri (Ghaith Mitri)</i></p> <hr/> <p>(ПІБ)</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12.2025р.

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

Clinical study report №6

ALXN1210-PNH-304

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ULTOMIRIS® (INN-ravulizumab)
2. Applicant	ALEXION EUROPE SAS 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France
3. Manufacturer	<i>Batch release of finished product</i> Alexion Pharma International Operations Limited <i>Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF):</i> College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland
4. Studies conducted:	• Yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	From 22 Feb 2018 (first patient treated) till 25 Aug 2022 (last patient last visit).
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Patients were enrolled at 9 sites in 6 countries (United States, United Kingdom, France, Netherlands, Russia, and Norway).
9. Number of trial subjects	<u>Planned:</u> Approximately 13 patients, from birth to < 18 years, were planned to be enrolled to ensure at least 10 evaluable patients would complete the 26-week Primary Evaluation Period. <u>Analyzed:</u> 13 treated patients
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<u>Objective:</u> The objectives of this study were to assess the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), safety, and efficacy of ravulizumab in pediatric patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Primary Endpoints • PK/PD parameters (trough and peak) at Baseline and Weeks 2, 10, 18, and 26 – PK: maximum observed serum concentration (C _{max}), trough serum concentration (measured at the end of the dosing interval; C _{trough}), accumulation ratio

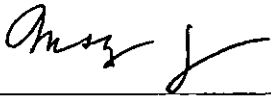
	<p>– PD: change in free C5 concentrations and in chicken red blood cell (cRBC) hemolytic activity over time <u>Secondary endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage change in LDH from Baseline to Day 183 (Week 26) • Transfusion avoidance (TA), defined as the proportion of patients who remain transfusion-free and do not require a transfusion through Day 183 (Week 26) • Change in quality of life (QoL), as measured by Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue questionnaire (patients ≥ 5 years of age), from Baseline to Day 183 (Week 26) • Proportion of patients with stabilized hemoglobin, defined as avoidance of a ≥ 2 g/dL decrease in hemoglobin level from Baseline in the absence of transfusion through Day 183 (Week 26) • Percentage change in free hemoglobin from Baseline to Day 183 (Week 26) • Proportion of patients with breakthrough hemolysis (BTH), defined as at least one new or worsening symptom or sign of intravascular hemolysis (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath [dyspnea], anemia, MAVE [including thrombosis], dysphagia, or erectile dysfunction) in the presence of elevated LDH as follows: <ul style="list-style-type: none"> o For patients who enter the study naïve to complement inhibitor treatment, elevated LDH $\geq 2 \times$ ULN after prior LDH reduction to $< 1.5 \times$ ULN on therapy o For patients who enter the study stabilized on eculizumab treatment, elevated LDH $\geq 2 \times$ ULN
11. Clinical trial design	<p>ALXN1210-PNH-304 was a Phase 3, open-label, single-arm multicenter study to evaluate the PK, PD, safety, and efficacy of ravulizumab in complement inhibitor treatment-naïve and eculizumab-experienced pediatric patients (< 18 years of age) with a documented PNH diagnosis. The study planned to enroll approximately 13 patients to ensure at least 10 evaluable patients would complete the Primary Evaluation Period. The study consisted of a 4-week Screening Period, a 26-week Primary Evaluation Period, and an Extension Period until the product was registered or approved (in accordance with country-specific regulations) or for up to 4 years (with the exception of any country-specific mandates), whichever occurred first</p>
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Male and female patients < 18 years of age and weighing ≥ 5 kg at the time of consent 2. Documented diagnosis of PNH, confirmed by high-sensitivity flow cytometry evaluation (Borowitz, 2010) of RBCs and white blood cells (WBCs), with granulocyte or monocyte clone size of $\geq 5\%$ <p>For patients not currently treated with eculizumab, presence of 1 or more of the following PNH-related signs or symptoms within 3 months of Screening: fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath (dyspnea), anemia, history of a major adverse vascular event (including thrombosis), dysphagia, or erectile dysfunction; or history of packed red blood cell (pRBC) transfusion due to PNH</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Lactate dehydrogenase values at Screening as follows: <ol style="list-style-type: none"> a. For patients not currently treated with eculizumab, LDH level $\geq 1.5 \times$ ULN b. For patients who are currently taking eculizumab, LDH $\leq 1.5 \times$ ULN (sample must be obtained on a scheduled eculizumab-dosing day prior to dose administration [ie, at trough eculizumab level] and analyzed by the central laboratory)

	<p>5. To reduce the risk of meningococcal infection (<i>Neisseria meningitidis</i> [<i>N meningitidis</i>]), all patients must have been vaccinated against meningococcal infections within 3 years prior to, or at the time of, initiating study drug. Patients who initiate study drug treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine must receive treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination. Patients who cannot be vaccinated must receive antibiotic prophylaxis for the entire treatment period and for 8 months following last dose.</p> <p>6. Patients must have been vaccinated against <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) and <i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>S pneumoniae</i>) according to national and local vaccination schedule guidelines, as appropriate</p> <p>7. Female patients of childbearing potential (ie, had achieved menarche) and male patients with female partners of childbearing potential must have been willing to follow protocol-specified guidance for avoiding pregnancy while on treatment and for 8 months after last dose of study drug</p> <p>8. Patient's legal guardian must have been willing and able to give written informed consent and the patient must have been willing to give written informed assent (if applicable as determined by the central or local IRB/IEC) and comply with the study visit schedule</p>
<p>13. Investigational medicinal product, mode of administration, strength</p>	<p>Ravulizumab (ALXN1210) drug product was supplied for this clinical study as a sterile, preservative-free 10 mg/mL solution in single-use vials and is designed for infusion by diluting into commercially available saline (0.9 % sodium chloride injection; country-specific pharmacopeia) for administration via intravenous (IV) infusion</p>
<p>14. Reference product, dose, mode of administration and strength</p>	<p>Not applicable</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>The following concomitant therapies were allowed under certain circumstances at time of study entry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulants were allowed if the patient was on a stable dose regiment for at least 2 weeks prior to the first administration of ravulizumab <p>The following concomitant therapies were prohibited during the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complement inhibitors other than the study treatment
<p>16. Criteria for evaluation efficacy</p>	<p><u>Primary endpoint:</u> PK/PD parameters (trough and peak) at Baseline and Weeks 2, 10, 18, and 26 - PK: maximum serum concentration (C_{max}), trough serum concentration (measured at the end of the dosing interval; C_{trough}), accumulation ratio - PD: change in free complement component C5 (C5) concentrations and in chicken red blood cell (cRBC) hemolytic activity over time</p> <p><u>Secondary endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage change in LDH from Baseline to Day 183 (Week 26) • Transfusion avoidance (TA), defined as the proportion of patients who remain transfusion-free and do not require a transfusion through Day 183 (Week 26)

	<ul style="list-style-type: none"> • Change in quality of life (QoL), as measured by Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue questionnaire (patients ≥ 5 years of age), from Baseline to Day 183 (Week 26) • Proportion of patients with stabilized hemoglobin, defined as avoidance of a ≥ 2 g/dL decrease in hemoglobin level from Baseline in the absence of transfusion through Day 183 (Week 26) • Percentage change in free hemoglobin from Baseline to Day 183 (Week 26) • Proportion of patients with breakthrough hemolysis (BTH), defined as at least one new or worsening symptom or sign of intravascular hemolysis (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath [dyspnea], anemia, MAVE [including thrombosis], dysphagia, or erectile dysfunction) in the presence of elevated LDH as follows: <ul style="list-style-type: none"> o For patients who enter the study naïve to complement inhibitor treatment, elevated LDH $\geq 2 \times$ ULN after prior LDH reduction to $< 1.5 \times$ ULN on therapy o For patients who enter the study stabilized on eculizumab treatment, elevated LDH $\geq 2 \times$ ULN <p><i>EOS endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PK: ravulizumab serum concentrations through EOS • PD: change in free C5 concentrations and in cRBC hemolytic activity over time and total C5 concentrations through EOS • Percentage change in LDH from Baseline to EOS • TA through EOS • Change in QoL from Baseline to EOS • Proportion of patients with stabilized hemoglobin through EOS • Percentage change in free hemoglobin from Baseline to EOS • Proportion of patients with BTH through EOS
17. Criteria for evaluation safety	<p><u>Safety Endpoints:</u></p> <p>The safety and tolerability of ravulizumab was evaluated from Baseline to Week 26 and throughout the Extension Period by physical examinations, vital signs, physical growth, electrocardiograms (ECGs), laboratory assessments, and incidence of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs). The proportion of patients who develop antidrug antibodies (ADAs) was also assessed.</p>
18. Statistical methods	<p>All analyses were performed through EOS.</p> <p>Efficacy:</p> <p>The efficacy analyses were performed on the Full Analysis Set (FAS) (N = 13), which included all patients who received at least 1 dose of ravulizumab and had at least 1 postbaseline assessment. Continuous variables were summarized using descriptive statistics, including number of observations and mean, standard deviation (SD), median, minimum, and maximum values. Categorical variables were summarized by frequency counts and percentage of patients. Analyses were conducted separately for complement inhibitor treatment-naïve and eculizumab-experienced patients.</p> <p>Pharmacokinetics/Pharmacodynamics:</p> <p>Pharmacokinetic and PD (free C5) samples were collected over the course of the ongoing study according to the schedules of study visits and assessments. Pharmacokinetic analyses were performed on the PK Analysis Set (N = 13), defined as all patients who received at least 1 dose of ravulizumab and who had evaluable PK data. Graphs of mean serum concentration-time profiles were constructed. Graphs of serum</p>

	<p>concentration-time profiles for individual patients were also generated. Actual dose administration and sampling times were used for all calculations. Descriptive statistics were calculated for serum concentration data at each sampling time, as appropriate. Pharmacodynamic analyses were performed on the PD Analysis Set (N = 13), defined as all patients who received at least 1 dose of ravulizumab and who had evaluable PD data. Descriptive statistics were presented for all ravulizumab PD endpoints at each sampling time. The PD effects of ravulizumab administered IV were evaluated by assessing the absolute values and changes and percentage changes from Baseline in total and free C5 serum concentrations and change from Baseline in cRBC hemolysis over time, as appropriate. Analyses were conducted separately for complement inhibitor treatment-naïve and eculizumab-experienced patients.</p> <p>Safety: All safety analyses were performed on the Safety Set, defined as all patients who received at least 1 dose of ravulizumab. The incidence of treatment-emergent AEs (TEAEs) was summarized by System Organ Class (SOC) and preferred term overall, by severity, and by relationship to treatment. Observed values and changes from Baseline (last assessment prior to ravulizumab) in ECGs, vital signs, and laboratory assessments, as well as presence of ADA, were summarized. Shifts from Baseline in laboratory assessments were summarized for all study visits.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Eight of the 13 patients were female, and the mean age at the time of first study drug infusion was 14.4 years. Two patients were < 12 years of age at the time of first study drug infusion: One patient was 11 years old and one patient was 9 years old; all other patients were 12 to 17 years of age at the time of first study drug infusion
20. Efficacy results	<p><u>Primary Evaluation Period</u> Results for the entire study (Primary Treatment Period + Extension Period) are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean percent change from Baseline in LDH on Day 183 and Day 911 was -47.91% and -60.15%, respectively, in the complement inhibitor treatment-naïve cohort. In the eculizumab-experienced cohort, the mean percent change from Baseline in LDH remained generally stable during the entire study period. • Three of the 5 complement inhibitor treatment-naïve patients remained transfusion free; 1 patient received 3 blood transfusions (each 1 unit of pRBCs) during treatment for multiple SAEs (including device-related thrombosis and septic shock), and 1 patient had a transfusion on Day 1. All 8 eculizumab-experienced patients remained transfusion free in the Primary Evaluation Period. During the Extension Period, 4 of 5 complement inhibitor treatment-naïve patients and 6 of 8 eculizumab-experienced patients remained transfusion free; 2 patients (1 each from complement inhibitor treatment-naïve and eculizumab-experienced cohorts) received blood transfusions (4 blood transfusions for treatment of anemia and 8 blood transfusions for treatment of aplastic anemia, respectively). One patient from the eculizumab-experienced cohort discontinued during the Extension Period due to lack of efficacy and was counted as a nonresponder and in the group receiving transfusions. • On Day 183, mean (SD) improvement of 3.40 (6.107) points from Baseline in Pediatric FACIT-fatigue score was observed in the complement inhibitor treatment-naïve cohort. A mean (SD) improvement

	<p>of 1.28 (5.235) points was observed in the eculizumab-experienced cohort. On Day 911, mean (SD) improvement of 3.75 (5.560) points from Baseline in Pediatric FACIT-fatigue score was observed in the complement inhibitor treatment-naïve cohort. The eculizumab-experienced cohort had a mean (SD) change in Pediatric FACIT-fatigue score of -1.60 (10.831) compared to Baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin stabilization was achieved by 3 of 5 patients in the complement inhibitor treatment-naïve cohort and 6 of 8 patients in the eculizumab-experienced cohort in the Primary Evaluation Period. Hemoglobin stabilization was achieved by 4 of 5 patients in the complement inhibitor treatment-naïve cohort and 4 of 8 patients in the eculizumab-experienced cohort in the Extension Period. One patient from the eculizumab-experienced cohort discontinued during the Extension Period due to lack of efficacy and was counted as a nonresponder and in the group that did not achieve hemoglobin stabilization. • Mean free hemoglobin decreased in the complement inhibitor treatment-naïve cohort and remained stable in the eculizumab-experienced cohort in the study. • One patient in the eculizumab-experienced cohort experienced BTH in the Extension Period. The event of BTH was not associated with free serum C5 of $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ and there were no temporally associated AEs of infections or other potential complement amplifying conditions.
21. Safety results	<ul style="list-style-type: none"> • Ravulizumab was safe and well tolerated in this during the Primary Evaluation Period and throughout the Extension Period. The overall safety profile of ravulizumab in pediatric patients with PNH was consistent with the known safety profile of ravulizumab in adults as well as with that of eculizumab in pediatric patients with PNH. • During the entire study period 13 (100%) patients experienced at least 1 AE. The most frequent AEs were abdominal pain, abdominal pain upper, nausea, COVID-19, nasopharyngitis, and headache experienced by 3 (23.1%) patients, each. • Four patients experienced 1 or more SAEs (device-related sepsis, staphylococcal infection, multiple organ dysfunction syndrome, septic shock, and device-related thrombosis in 1 patient; influenza A viral test and BTH in 1 patient; aplastic anemia in 1 patient, and viral upper respiratory tract infections [URTI] in 1 patient). The SAE of BTH was assessed as possibly related to study drug by the Investigator. The event of BTH was not associated with free serum C5 of $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ and there were no temporally associated AEs of infections or other potential complement amplifying conditions. None of the other SAEs were assessed as related to study drug. The SAE of device-related thrombosis met the criteria for MAVE. • No patients died or discontinued study drug or withdrew from the study due to AEs during the study. • No meningococcal infections were reported. • No immunogenicity was observed.
22. Conclusion (summary)	<p>This analysis of data from the Primary Evaluation Period and through EOS for 13 pediatric patients with PNH, demonstrates that weight-based ravulizumab treatment met PK/PD objectives and provided immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement regardless of prior experience with eculizumab. These results confirm that pediatric patients with PNH can be initiated on ravulizumab or switched from eculizumab to ravulizumab safely and with continued efficacy from terminal complement inhibition.</p>

	The favorable benefit/risk profile in this study demonstrates that pediatric patients with PNH may be safely and effectively treated with ravulizumab.
Applicant (registration certificate holder)	Full Name: Masayo Ogawa Signature: 

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

ALXN1210-PNH-304

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	УЛЬТОМІРІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)
2. Заявник	Спрощене акціонерне товариство АЛЕКСІОН ЮРОП (ALEXION EUROPE SAS) 103-105 ру Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франція (103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret, France)
3. Виробник	<i>Випуск серії готового лікарського засобу:</i> Алексіон Фарма Інтернешнл Оперейшнз Лімітед (Alexion Pharma International Operations Limited) Виробничі потужності Алексіон в Дубліні (ADMF): Коледж Бізнес енд Технолоджі Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублін 15, D15 R925, Ірландія (Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF): College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland)

Переклад вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12 20 25 р.

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). Інше. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ALXN1210-PNH-304: відкрите дослідження фази 3 з оцінки застосування препарату ALXN1210 у дітей і підлітків із пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ)
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	3 22 лютого 2018 р. (перший пацієнт розпочав лікування) до 25 серпня 2022 р. (останній візит останнього пацієнта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Пацієнтів набирали у 9 дослідницьких центрах у 6 країнах (США, Сполучене Королівство, Франція, Нідерланди, Росія та Норвегія).
9. Кількість досліджуваних	<u>Заплановано:</u> Планувалося включити в дослідження 13 пацієнтів віком від народження до <18 років, щоб гарантувати, що принаймні 10 пацієнтів, які відповідають критеріям включення, пройдуть 26-тижневий період початкової оцінки. <u>Проаналізовано:</u> 13 пацієнтів, які отримували лікування
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Мета:</u> Мета дослідження полягала в тому, щоб оцінити фармакокінетику (ФК), фармакодинаміку (ФД), безпечність та ефективність равулізумабу в пацієнтів дитячого віку з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ). <u>Первинні кінцеві точки</u> • Параметри ФК/ФД (мінімальна та максимальна концентрація препарату) на вихідному рівні та на тижнях 2, 10, 18 і 26. – ФК: максимальна виявлена концентрація препарату в сироватці крові (C _{max}), мінімальна концентрація препарату в сироватці крові (виміряна наприкінці інтервалу між введеннями препарату; C _{trough}), коефіцієнт накопичення – ФД: зміна концентрації вільного C5 та гемолітичної активності курячих еритроцитів (cRBC) у часовій динаміці <u>Вторинні кінцеві точки:</u> • Відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26) • Уникнення трансфузії (УТ), що визначається як частка пацієнтів, яким не проводилося переливання крові та які не потребували переливання до дня 183 (тиждень 26) • Зміна якості життя (QoL), що оцінюється за показником втоми у Педіатричному опитувальнику для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічних захворювань (FACIT) (у пацієнтів віком ≥5 років) від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26) • Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну, що визначається як уникнення зниження рівня гемоглобіну на ≥2 г/дл за відсутності трансфузії до дня 183 (тиждень 26) • Відсоткова зміна концентрації гемоглобіну від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26) • Частка пацієнтів із проривним гемолізом (ПГ), що визначається як поява або погіршення принаймні одного симптому чи ознаки внутрішньосудинного гемолізу (вдома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка [диспное], анемія, серйозне побічне судинне явище [в тому числі тромбоз], дисфагія або еректильна дисфункція) за наявності підвищеного рівня ЛДГ, як зазначено далі:

Бакун А. С. Підпис
Фахівець з рецензування
2025 р.

	<p>o У пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу — підвищення рівня ЛДГ $\geq 2 \times \text{ВМН}$ після попереднього зниження рівня ЛДГ до $< 1,5 \times \text{ВМН}$ під час терапії</p> <p>o У пацієнтів, стан яких на момент включення в дослідження був стабілізований завдяки лікуванню екулізумабом — підвищення ЛДГ $\geq 2 \times \text{ВМН}$</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження ALXN1210-PNH-304 було багатоцентровим, відкритим, одногруповим дослідженням фази 3 з метою оцінки ФК, ФД, безпечності та ефективності равулізумабу в пацієнтів дитячого віку (<18 років) із документально підтвердженим діагнозом ПНГ, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу та які раніше отримували екулізумаб. Планувалося включити в дослідження приблизно 13 пацієнтів, щоб гарантувати, що принаймні 10 пацієнтів, які підлягають критеріям відбору, пройдуть період початкової оцінки. Дослідження складалося з 4-тижневого періоду скринінгу, 26-тижневого періоду початкової оцінки та додаткового періоду, який мав тривати до реєстрації чи схвалення препарату (згідно з правовими нормами в конкретній країні) або протягом щонайбільше 4 років (за винятком тих чи інших розпоряджень у конкретній країні), залежно від того, що відбудеться раніше.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>1. Пацієнти обох статей віком <18 років та вагою ≥ 5 кг на момент надання згоди на участь у дослідженні.</p> <p>2. Задokumentований діагноз ПНГ, підтверджений високочутливою проточною цитометрією (Borowitz, 2010) для визначення рівня еритроцитів (червоних клітин крові — RBC) та лейкоцитів (білих клітин крові — WBC); розмір клону гранулоцитів або моноцитів мав становити $\geq 5\%$.</p> <p>Для пацієнтів, які на поточний момент не отримували лікування екулізумабом — наявність принаймні 1 з перелічених ознак або симптомів, пов'язаних з ПНГ, протягом 3 місяців до скринінгу: втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка (диспное), анемія, наявність в анамнезі серйозного побічного судинного явища (зокрема тромбозу), дисфагія або еректильна дисфункція; випадки трансфузії еритроцитарної маси (pRBC) у зв'язку з ПНГ.</p> <p>4. Показники лактатдегідрогенази на момент скринінгу: а. Для пацієнтів, які на поточний момент не отримували лікування екулізумабом — рівень ЛДГ $\geq 1,5 \times \text{ВМН}$</p> <p>б. Для пацієнтів, які на поточний момент отримували екулізумаб, рівень ЛДГ $\leq 1,5 \times \text{ВМН}$ (зразок мав бути взятий у запланований день застосування екулізумабу до введення дози [тобто, при мінімальній концентрації екулізумабу в крові] та проаналізований у центральній лабораторії)</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 18.12 2023р.

	<p>5. Щоб зменшити ризик менінгококової інфекції (<i>Neisseria meningitidis</i> [<i>N meningitidis</i>]), усі пацієнти мали отримати щеплення проти менінгококової інфекції протягом 3 років до початку застосування досліджуваного препарату або на початку його застосування. Пацієнти, які розпочинають лікування досліджуваним препаратом менш ніж через 2 тижні після вакцинації проти менінгококової інфекції, повинні отримувати профілактичне лікування відповідними антибіотиками, доки не мине 2 тижні з моменту вакцинації. Пацієнти, які не можуть бути вакциновані, повинні отримувати профілактичну антибіотикотерапію під час усього періоду лікування та протягом 8 місяців після введення останньої дози.</p> <p>6. Пацієнти мають бути вакциновані проти гемофільного грипу (<i>Haemophilus influenzae</i>) типу b (Hib) та стрептококової пневмонії (<i>Streptococcus pneumoniae</i> [<i>S pneumoniae</i>]) відповідно до національних і регіональних рекомендацій щодо графіка щеплень</p> <p>7. Пацієнтки з дітородним потенціалом (тобто, дівчата, у яких вже почалися менструації) та пацієнти чоловічої статі, партнерки яких мають дітородний потенціал, мали дотримуватися вказівок, визначених протоколом, для уникнення вагітності під час лікування та протягом 8 місяців після введення останньої дози досліджуваного препарату</p> <p>8. Законний представник пацієнта повинен був мати бажання та спроможність дати письмовий інформований дозвіл на участь дитини в дослідженні, а пацієнт мав бути готовий дати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні (якщо це доцільно, згідно з визначенням центральної або місцевої Експертної ради організації [ЕРО]/Незалежного комітету з питань етики [НКЕ]) та дотримуватися графіка візитів у межах дослідження</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Лікарський засіб равулізумаб (ALXN1210) постачався для цього клінічного дослідження у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах, який розводиться комерційно доступним фізіологічним розчином (натрію хлорид 0,9% для ін'єкцій; визначається фармакопеею конкретної країни) та вводиться шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>На момент включення в дослідження дозволялося за певних обставин отримувати супутні лікарські засоби:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прийом антикоагулянтів допускався, якщо пацієнт отримував лікування стабільними дозами протягом щонайменше 2 тижнів до першого введення равулізумабу <p>Під час дослідження був заборонений прийом таких лікарських засобів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інгібітори системи комплементу, за винятком досліджуваного препарату


Переклад вірно
 Бакуч А.О. _____
 Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 2025 р.

16. Критерії оцінки ефективності

Первинна кінцева точка:

Параметри ФК/ФД (мінімальна та максимальна концентрація препарату) на вихідному рівні та на тижнях 2, 10, 18 і 26

- ФК: максимальна концентрація препарату в сироватці крові (Cmax), мінімальна концентрація препарату в сироватці крові (виміряна наприкінці інтервалу між введеннями препарату; Strough), коефіцієнт накопичення

- ФД: зміна концентрації вільного C5 (C5) та гемолітичної активності курячих еритроцитів (cRBC) у часовій динаміці

Вторинні кінцеві точки:

- Відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
- Уникнення трансфузії (УТ), що визначається як частка пацієнтів, яким не проводилося переливання крові та які не потребували переливання до дня 183 (тиждень 26)
- Зміна якості життя (QoL), що оцінюється за показником втоми у Педіатричному опитувальнику для оцінки функціонального стану при лікуванні хронічних захворювань (FACIT) (у пацієнтів віком ≥ 5 років) від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
- Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну, що визначається як уникнення зниження рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл за відсутності трансфузії до дня 183 (тиждень 26)
- Відсоткова зміна концентрації гемоглобіну від вихідного рівня до дня 183 (тиждень 26)
- Частка пацієнтів із проривним гемолізом (ПГ), що визначається як поява або погіршення принаймні одного симптому чи ознаки внутрішньосудинного гемолізу (втома, гемоглобінурія, біль у животі, задишка [диспное], анемія, серйозне побічне судинне явище [в тому числі тромбоз], дисфагія або еректильна дисфункція) за наявності підвищеного рівня ЛДГ, як зазначено далі:

o У пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу — підвищення рівня ЛДГ $\geq 2 \times$ ВМН після попереднього зниження рівня ЛДГ до $< 1,5 \times$ ВМН під час терапії

o У пацієнтів, стан яких на момент включення в дослідження був стабілізований завдяки лікуванню екулізумабом — підвищення ЛДГ $\geq 2 \times$ ВМН

Кінцеві точки до завершення дослідження (ЗД):

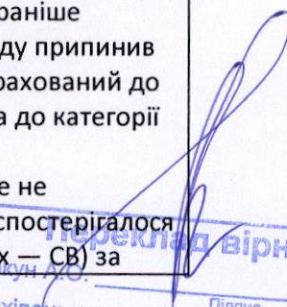
- ФК: концентрації равулізумабу в сироватці крові до ЗД
- ФД: зміни концентрацій вільного C5 та гемолітичної активності cRBC у часовій динаміці та зміни концентрацій загального C5 до ЗД
- Відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до ЗД
- Уникнення трансфузій до ЗД
- Зміни показників оцінки якості життя від вихідного рівня до ЗД
- Частка пацієнтів зі стабілізованим рівнем гемоглобіну до ЗД
- Відсоткова зміна концентрації вільного гемоглобіну від вихідного рівня до ЗД
- Частка пацієнтів із проривним гемолізом до ЗД

Переклад вірно
Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
16.10 2025 р.

17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Кінцеві точки безпеки:</u></p> <p>Безпечність і переносимість равулізумабу оцінювали від вихідного рівня до тижня 26 та протягом усього додаткового періоду на основі фізикальних обстежень, основних фізіологічних показників, оцінки фізичного росту, даних електрокардіографії (ЕКГ), результатів лабораторних аналізів, частоти виникнення побічних явищ (ПЯ) і серйозних побічних явищ (СПЯ). Також визначали частку пацієнтів, у яких розвинулися антитіла до лікарського засобу (АЛЗ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Усі аналізи проводилися за весь період дослідження аж до його завершення.</p> <p>Ефективність:</p> <p>Аналіз ефективності проводили в популяції для повного аналізу (ППА) (N = 13), до якої входили всі пацієнти, які отримали хоча б 1 дозу равулізумабу та пройшли хоча б 1 оцінювання після включення в дослідження. Неперервні змінні було узагальнено за описовими статистичними даними, зокрема представлено кількість спостережень та середнє значення, стандартне відхилення (СВ), медіанне, мінімальне та максимальне значення. Категорійні змінні було узагальнено за чисельними та відсотковими значеннями частотності для кожної категорії пацієнтів. Аналізи проводилися окремо для пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, та пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб.</p> <p>Фармакокінетика/фармакодинаміка:</p> <p>Зразки для аналізу ФК та ФД (визначення вільного С5) брали протягом дослідження відповідно до графіків візитів та обстежень у межах дослідження. Аналіз фармакокінетики проводили у вибірці для аналізу ФК (N = 13), до якої входили всі пацієнти, які отримали хоча б 1 дозу равулізумабу та мали наявні дані для оцінки ФК.</p> <p>Були побудовані графіки профілів «середня концентрація препарату в сироватці крові – час». Також були створені графіки профілів «концентрація препарату в сироватці крові – час» для кожного окремого пацієнта. При всіх розрахунках використовували фактичне введення дози препарату та час відбору зразків. Описові статистичні дані розраховували для показників концентрації препарату в сироватці крові під час кожного взяття зразка у встановленому порядку.</p> <p>Аналіз фармакодинаміки проводили у вибірці для аналізу ФД (N = 13), до якої входили всі пацієнти, які отримали хоча б 1 дозу равулізумабу та мали наявні дані для оцінки ФД. Описові статистичні дані були представлені для всіх кінцевих точок оцінки ФД равулізумабу під час кожного взяття зразків.</p> <p>Фармакодинамічні ефекти равулізумабу при внутрішньовенному введенні оцінювали шляхом визначення абсолютних значень, а також чисельних і відсоткових змін концентрації загального й вільного С5 у сироватці крові та змін у гемолізі сRBC у часовій динаміці відносно вихідного рівня, у встановленому порядку.</p> <p>Аналізи проводилися окремо для пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, та пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб.</p>


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 2025 р.

	<p>Безпека: Усі аналізи безпеки виконувалися у вибірці для оцінки безпеки, до якої входили всі пацієнти, які отримали хоча б 1 дозу равулізумабу. Частоту побічних явищ, що виникали протягом лікування (ПЯПЛ), було представлено за класами систем і органів (КСО) у термінах переважного використання загалом, а також із розбивкою за ступенем тяжкості та наявністю причинно-наслідкового зв'язку з лікуванням. Було представлено спостережувані значення та зміни від вихідного рівня (останнє оцінювання перед початком застосування равулізумабу) в даних ЕКГ, основних фізіологічних показниках і результатах лабораторних аналізів, а також наявність АЛЗ. Було наведено зміни в лабораторних показниках відносно вихідного рівня під час всіх візитів у межах дослідження.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Вісім із 13 пацієнтів були жіночої статі, середній вік пацієнтів на момент першої інфузії досліджуваного препарату становив 14,4 року. Двом пацієнтам на момент першої інфузії досліджуваного препарату було менше ніж 12 років: одному з них було 11 років, іншому — 9 років; решта пацієнтів на момент першої інфузії досліджуваного препарату мали вік від 12 до 17 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Період початкової оцінки</u> Результати за весь період дослідження (основний період лікування + додатковий період) є такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> • У когорті пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу, середня відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня до дня 183 та до дня 911 становила -47,91% та -60,15% відповідно. У когорті пацієнтів, які лікувалися екулізумабом, середня відсоткова зміна концентрації ЛДГ від вихідного рівня загалом залишалася стабільною протягом усього періоду дослідження. • Трьом із 5 пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, трансфузії не проводилися; 1 пацієнту протягом лікування було проведено 3 переливання крові (кожного разу по 1 одиниці rRBC) через множинні СПЯ (в тому числі тромбоз, пов'язаний із застосуванням медичного пристрою, та септичний шок), а 1 пацієнту було проведено трансфузію в день 1. Жодному з 8 пацієнтів, які раніше лікувалися екулізумабом, протягом періоду початкової оцінки трансфузій не виконували. Протягом додаткового періоду чотирьом із 5 пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, та шістьом із 8 пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб, трансфузій не проводилося; 2 пацієнтам (по одному з когорт пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, та які отримували екулізумаб) було проведено переливання крові (4 трансфузії для лікування анемії та 8 трансфузій для лікування апластичної анемії відповідно). Один пацієнт із когорті пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб, під час додаткового періоду припинив лікування через відсутність ефективності та був зарахований до категорії пацієнтів, які не відповіли на лікування, та до категорії пацієнтів, яким проводилися трансфузії. • Станом на день 183 у когорті пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу, спостерігалася поліпшення середнього показника втомі (у дужках — СВ) за


Зроблено вірно
 Фахівець з регуляторних питань
 Підпис
 2025 р.

	<p>Педіатричною шкалою FACIT на 3,40 (6,107) бала порівняно з вихідним значенням. У когорті пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб, спостерігалось поліпшення середнього показника (у дужках — СВ) на 1,28 (5,235) бала. Станом на день 911 у когорті пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу, спостерігалось поліпшення середнього показника втоми (у дужках — СВ) за Педіатричною шкалою FACIT на 3,75 (5,560) бала порівняно з вихідним значенням. У когорті пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб, спостерігалось поліпшення середнього показника втоми (у дужках — СВ) за Педіатричною шкалою FACIT на -1,60 (10,831) бала порівняно з вихідним значенням.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Протягом періоду початкової оцінки стабілізації рівня гемоглобіну було досягнуто у 3 із 5 пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, та у 6 із 8 пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб. Протягом додаткового періоду стабілізації рівня гемоглобіну було досягнуто у 4 із 5 пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, та у 4 із 8 пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб. Один пацієнт із когорти пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб, під час додаткового періоду припинив лікування через відсутність ефективності та був зарахований до категорії пацієнтів, які не відповіли на лікування, та до категорії пацієнтів, які не досягли стабілізації рівня гемоглобіну. • Середня концентрація вільного гемоглобіну знизилася в когорті пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори комплементу, та залишалася незмінною в когорті пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб. • В одного пацієнта з когорти пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб, під час додаткового періоду відбувся проривний гемоліз. Явище ПГ не супроводжувалося підвищенням рівням вільного C5 у сироватці крові до $\geq 0,5$ мкг/мл, а також не спостерігалось побічних явищ, пов'язаних у часі з ПГ, у вигляді інфекцій або інших потенційних станів, що можуть ампліфікувати комплемент.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Равулізумаб був безпечним і добре переносився протягом періоду початкової оцінки та протягом додаткового періоду. Загальний профіль безпеки равулізумабу в пацієнтів дитячого віку з ПНГ відповідав відомому профілю безпеки равулізумабу в дорослих, оскільки /нерозбірливо/


Переклад оригіналу
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 2025 р.

	<ul style="list-style-type: none"> • Протягом усього періоду дослідження у 13 (100%) пацієнтів спостерігалось принаймні 1 ПЯ. Найчастішими ПЯ були біль у животі, біль у верхній частині живота, нудота, COVID-19, назофарингіт і головний біль. Кожне з цих явищ виникло у 3 (23,1%) пацієнтів. • У 4 пацієнтів виникло щонайменше 1 СПЯ (сепсис, пов'язаний із застосуванням медичного пристрою, стафілококова інфекція, синдром поліорганної дисфункції, септичний шок і тромбоз, пов'язаний із застосуванням медичного пристрою — в 1 пацієнта; позитивний результат тесту на вірус грипу А та проривний гемоліз — в 1 пацієнта; апластична анемія — в 1 пацієнта та вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів [ІВДШ] — в 1 пацієнта). Дослідник оцінив СПЯ у вигляді проривного гемолізу як таке, що може бути пов'язане з досліджуваним препаратом. Явище ПГ не супроводжувалося підвищенням рівня вільного С5 у сироватці крові до $\geq 0,5$ мкг/мл, а також не спостерігалось побічних явищ, пов'язаних у часі з ПГ, у вигляді інфекцій або інших потенційних станів, що можуть ампліфікувати комплемент. Жодне з інших СПЯ не було розцінене як таке, що пов'язане з досліджуваним препаратом. СПЯ у вигляді тромбозу, пов'язаного із застосуванням медичного пристрою, відповідало критеріям серйозного побічного судинного явища (СПСЯ). • Протягом дослідження жоден пацієнт не помер, не припинив прийом досліджуваного препарату та не вибув із дослідження через виникнення ПЯ. • Випадків менінгококової інфекції зареєстровано не було. • Ознак імуногенності не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	<p>Аналіз даних 13 пацієнтів дитячого віку з ПНГ за період початкової оцінки та за весь період дослідження демонструє, що лікування равулізумабом з дозуванням на основі ваги відповідало цілям з оцінки ФК/ФД і забезпечувало негайне, повне та стійке інгібування кінцевого компонента системи комплементу незалежно від попереднього застосування екулізумабу. Ці результати підтверджують, що діти з ПНГ можуть починати лікування равулізумабом або переходити з екулізумабу на равулізумаб безпечно та зі збереженням ефекту інгібування кінцевого компонента системи комплементу. Сприятливий профіль користі/ризика препарату в цьому дослідженні свідчить про те, що пацієнтів дитячого віку з ПНГ можна безпечно та ефективно лікувати равулізумабом.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">/підпис/</p> <hr/> <p>(підпис) Масайо Огава (Masayo Ogawa)</p> <hr/> <p>(ПІБ)</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис

Фахівець з регуляторних питань _____ 2023 р.

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

Clinical study report №7

ALXN1210-aHUS-312

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ULTOMIRIS® (INN-ravulizumab)
2. Applicant	ALEXION EUROPE SAS 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France
3. Manufacturer	<i>Batch release of finished product</i> Alexion Pharma International Operations Limited <i>Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF):</i> College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland
4. Studies conducted:	• Yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	ALXN1210-aHUS-312: A Phase 3, Open-label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	From 01 Sep 2017 (first patient treated) till last patient last visit 20 Dec 2022
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Patients were enrolled at 20 sites in 8 countries (Belgium, Germany, Italy, Japan, Korea, Spain, United Kingdom, and the United States).
9. Number of trial subjects	Number of patients (planned): Approximately 23 to 28 pediatric (< 18 years of age) patients with documented aHUS were planned. The minimum number of patients for each age category is as follows: - Birth to < 2 years: 4 patients - 2 to < 6 years: 4 patients - 6 to < 12 years: 4 patients - 12 to < 18 years: 8 patients Cohort 2 patients must have been 12 to < 18 years of age, except in Japan where patients < 12 years of age were permitted.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<u>Objective:</u> Primary: The primary objective of the study was to assess the efficacy of ALXN1210 in complement inhibitor treatment-naïve pediatric patients (ie, Cohort 1) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA) as characterized by thrombocytopenia, hemolysis, and renal impairment.

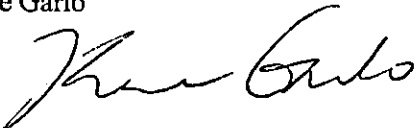
	<p><u>Secondary:</u> The secondary objectives for complement inhibitor treatment-naïve patients (ie, Cohort 1) and eculizumab-experienced patients (ie, Cohort 2) were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To characterize the safety and tolerability of ALXN1210 - To evaluate the efficacy of ALXN1210 by additional efficacy measures - To characterize the pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) of ALXN1210 - To evaluate the long-term safety and efficacy of ALXN1210 - To evaluate the long-term safety and efficacy of ALXN1210
11. Clinical trial design	<p>Study ALXN1210-aHUS-312 is a Phase 3, single-treatment arm, multicenter study to evaluate the safety, efficacy, PK, and PD of ALXN1210 administered by intravenous (IV) infusion to pediatric patients, from birth to < 18 years of age, with confirmed diagnosis of aHUS. The study has 2 cohorts: Cohort 1 includes complement inhibitor treatment-naïve patients; Cohort 2 includes eculizumab-experienced patients. The study planned to enroll approximately 23 to 28 patients.</p>
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients from birth up to <18 years of age and weighed ≥ 5 kg at the time of consent who: <ol style="list-style-type: none"> a. For Cohort 1 patients, had not been previously treated with complement inhibitors. b. For Cohort 2 patients, were between 12 and < 18 years of age (non-Japanese sites) or < 18 years of age (Japanese sites) and had been treated with eculizumab according to the labelled dosing recommendation for aHUS for at least 90 days prior to screening. 2. For Cohort 1 patients, evidence of TMA, including thrombocytopenia, evidence of hemolysis, and kidney injury, based on the following laboratory findings: <ol style="list-style-type: none"> a. Platelet count < 150,000/μL during the Screening Period or within 28 days prior to the start of the Screening Period, and b. Lactose dehydrogenase \geq x ULN during the Screening Period or within 28 days prior to the start of the Screening Period and hemoglobin \leq lower limit of normal (LLN) for age and gender during the Screening Period or \leq 28 days prior to the start of the Screening Period, and c. Serum creatinine level \geq Serum 97.5th percentile for age at screening (patients who required dialysis for acute kidney injury were also eligible regardless of serum creatinine level). 3. For Cohort 2 patients, documented diagnosis of aHUS including: <ol style="list-style-type: none"> a. Increase in LDH > ULN and creatinine > ULN, and decrease in platelets < LLN documented by local laboratories at the time of the TMA event. 4. For Cohort 2 patients, clinical evidence of response to eculizumab indicated by stable TMA parameters (via central laboratory results) at Screening, including: <ol style="list-style-type: none"> a. LDH < 1.5 ULN, and b. Platelet Count \geq 150,000/μL and c. eGFR > 30 mL/min/1.73 m² using the Schwartz formula. 5. Among patients with a kidney transplant: <ol style="list-style-type: none"> a. Known history of aHUS prior to current kidney transplant, or b. No known history of aHUS, and persistent evidence of TMA at least 4 days after modifying the immunosuppressive regimen (eg, suspending or reducing the dose) of calcineurin inhibitor ([CNI]; eg, cyclosporine, tacrolimus) or mammalian target of rapamycin inhibitor ([mTORi]; eg, sirolimus, everolimus).

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Among patients with onset of TMA postpartum, persistent evidence of TMA for > 3 days after the day of childbirth. 7. To reduce the risk of meningococcal infection (<i>Neisseria meningitidis</i>), all patients must have been vaccinated against meningococcal infections within 3 years prior to, or at the time of, initiating study drug. Patients who received the meningococcal vaccine less than 2 weeks before initiating ALXN1210 treatment must have received treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination. Patients who had not been vaccinated prior to initiating ALXN1210 treatment should have received prophylactic antibiotics prior to and for at least 2 weeks after meningococcal vaccination. Patients who could not be vaccinated must have received antibiotic prophylaxis for the entire treatment period and for 8 months following last dose. 8. Patients must have been vaccinated against <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) and <i>Streptococcus pneumoniae</i> according to national and local vaccination schedule guidelines. 9. Female patients of childbearing potential and male patients with female partners of childbearing potential must have been willing to follow protocol-specified guidance for avoiding pregnancy while on treatment and for 8 months after last dose of study drug. 10. Patient's legal guardian must have been willing and able to give written informed consent and the patient must have been willing to give written informed assent (if applicable as determined by the central or local IRB/IEC) and comply with the study visit schedule.
13. Investigational medicinal product, mode of administration, strength	Ravulizumab was supplied as a sterile, preservative-free 10-mg/mL solution in single-use vials, designed for administration via infusion by diluting into commercially available saline. (0.9% sodium chloride)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>Patients were prohibited from receiving any of the following medications and procedures at anytime after the first dose of study drug for all patients in the study (even those who discontinued ALXN1210 treatment in the Extension Period, but remained in the study) until completion of the study or early termination of the patient from the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eculizumab or other complement inhibitors • Use of any other investigational drug or device as part of a clinical trial • Intravenous immunoglobulin (unless for an unrelated medical need, eg, hypogammaglobinemia) • Rituximab • Plasma exchange/plasma infusion • New dialysis within the first 48-hour period following the first dose of ALXN1210 unless there was a compelling medical need as assessed by (1) hypervolemia unresponsive to diuretics, (2) refractory electrolyte imbalance, or (3) new-onset uremic encephalopathy. Exceptions must have been approved prior to administration of dialysis on a case-by-case basis by Alexion

	<p>The following concomitant medications and procedures were allowed under certain circumstances and with the following restrictions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of other immunosuppressive therapies (such as steroids, mTORi [eg, sirolimus, everolimus], CNI [eg, cyclosporine or tacrolimus]) during the study were not allowed unless: a) part of an established post-transplant antirejection regime, or b) patient had confirmed anti-complement factor antibodies requiring immunosuppressive therapy, or c) steroids were being used for a condition other than aHUS (eg, asthma), or d) steroids initiated empirically prior to enrollment and were being tapered as standard of care. <p>Any patients receiving other complement inhibitors (including eculizumab) or undergoing plasma exchange/plasma infusion after the first dose of study drug were required to be withdrawn from the study.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary-Complete TMA Response during the 26 week Initial Evaluation Period (Cohort 1 only)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondary: <ul style="list-style-type: none"> - Time to Complete TMA Response (Cohort 1 only) - Complete TMA Response status over time (Cohort 1 only) - TMA parameters in patients who discontinue treatment in the Extension Period, but remain in the study - Dialysis requirement status ((for patients requiring dialysis within 5 days prior to ALXN1210 treatment initiation) - Observed value and change from baseline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) - Chronic kidney disease (CKD) stage, as evaluated by eGFR at select target days and classified as improved, stable (no change), or worsened compared to baseline - Observed value and change from baseline in hematologic parameters (platelets, LDH, hemoglobin) - Increase in hemoglobin of ≥ 20 g/L from baseline, (Cohort 1 only) - Change from baseline in quality of life (QoL), - TMA parameters in patients who discontinue treatment in the Extension Period, but remain in the study
17. Criteria for evaluation safety	<p>The long-term safety and tolerability of ALXN1210 was evaluated by physical examinations, vital signs, electrocardiograms (ECGs), laboratory assessments, and incidence of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs). The proportion of patients who developed antidrug antibodies (ADAs) was also assessed.</p>
18. Statistical methods	<p>All data collected were presented using summary tables, figures, and data listings. Planned summaries were presented overall and by age groups when applicable. Per protocol, tabulated summaries do not include a direct comparison between Cohort 1 and Cohort 2.</p>

<p>19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>Cohort 1</p> <p>In the FAS, mean age at the time of first infusion was 5.9 years and 60% of patients were female. Four patients in the FAS were < 2 years of age, and 2 additional patients < 2 years of age was included in the Safety Set. Most of the patients in the FAS were either White (55.0%) or Asian (25.0%; 1 patient was of Japanese descent). The overall mean weight at baseline was 21.2 kg; slightly more than half of the patients were in the baseline weight category 10 to < 20 kg.</p> <p>Cohort 2</p> <p>In the FAS, 9 of the 10 patients were male and the mean age at the time of first infusion was 11.0 years. One patient in the FAS was < 2 years of age. Five patients were White, 4 patients were Asian and of Japanese descent, and 1 patient was Black or African-American.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>EFFICACY RESULTS FOR COHORT 1:</p> <p><u>Initial Evaluation Period</u></p> <p>-Fifteen of the 20 patients in the FAS (75.0% [95% CI: 50.9 %, 91.3%]) achieved the primary efficacy endpoint, Complete TMA Response, during the 26-week Initial Evaluation Period.</p> <p>-Nineteen of 20 patients in the FAS achieved platelet count normalization; 18 patients achieved LDH normalization and 16 patients achieved renal function improvement (defined as $\geq 25\%$ reduction in serum creatinine from baseline) during the Initial Evaluation Period.</p> <p>Results for secondary endpoints are as follows:</p> <p>- The median time to Complete TMA Response was 30 days and the earliest response occurred by 15 days following the first dose of ALXN1210.</p> <p>- For the 14 patients with data at baseline and Day 183 and who achieved Complete TMA Response status during the Initial Evaluation Period, these responses were sustained through the end of the 26-week Initial Evaluation Period. After achieving Complete TMA Response, some patients had transient periods during which not all components of response continued to be met.</p> <p>-Hematologic normalization, defined as normalization of both LDH and platelets, was observed in 18 of 20 patients (90.0% [95% CI: 68.3%, 98.8%]).</p> <p>-Seventeen of the 20 patients in the FAS (85.0% [95% CI: 62.1%, 96.8%]) had an increase in hemoglobin of ≥ 20 g/L compared to baseline with a confirmatory result.</p> <p>-Dialysis was discontinued in 6 of the 7 patients in the FAS who had been receiving dialysis at baseline; all 6 of these patients discontinued dialysis within the first 36 days of exposure to ALXN1210. No patients initiated dialysis after starting treatment with ALXN1210.</p> <p>-Renal function, as assessed by eGFR, improved from a mean of 27.5 mL/min/1.73 m² at baseline to 108.5 mL/min/1.73 m² at the end of the Initial Evaluation Period. Most patients (88.2%, 15/17) had improvement of at least 1 CKD stage compared to baseline.</p> <p>-Three (33.3%) of 9 patients (ie, ≥ 5 years of age) had at least a 3-point improvement in FACIT-Fatigue total score from baseline at Day 8; 7 (77.8%) patients had at least a 3-point improvement from baseline at Day</p>

	<p>29; and all 9 patients had at least a 3-point improvement from baseline by Day 71.</p> <p><u>Extension Period</u></p> <p>Results from the Extension Period demonstrated continued improvement or maintenance of stable disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> -As of the data cutoff date, Complete TMA Response was achieved by 18 of the 20 patients in the FAS (90.0% [95% CI: 68.3%, 98.8%]). In addition to the 15 patients who achieved Complete TMA Response during the Initial Evaluation Period, 3 more patients achieved Complete TMA Response during the Extension Period. -Hematologic normalization was observed in 19 of 20 patients (95.0% [95% CI: 75.1%, 99.9%]) as of the data cutoff date. -Dialysis was discontinued in 1 additional patient during the Extension Period, such that all 7 patients in the FAS who were receiving dialysis at baseline had discontinued by the data cutoff date. No new patients were started on dialysis during the Extension Period. -Mean eGFR remained stable (> 100 mL/min/1.73 m²) from the end of the Initial Evaluation Period to the Day 407 visit (n = 14). All patients with available baseline and 52-week data had an improvement in CKD stage. - All 9 patients (ie, ≥ 5 years of age) who had at least a 3-point improvement in FACIT-Fatigue score from baseline by Day 71 maintained this improvement as of the data cutoff date; mean improvement in FACIT-Fatigue score from baseline to Day 351 was 16.67 (n = 9). <p>EFFICACY RESULTS FOR COHORT 2:</p> <p><u>Initial Evaluation Period</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Hematologic parameters in Cohort 2 patients remained stable throughout the Initial Evaluation Period. - None of the 10 patients initiated dialysis after starting treatment with ALXN1210. - Kidney function, as assessed by eGFR, remained generally stable and the majority of patients (7/10) had no change in CKD stage score at the end of the Initial Evaluation Period compared to baseline. Three patients had fluctuations in eGFR resulting in transient worsening in CKD stage. -Quality of life, as measured by the Pediatric FACIT-Fatigue score, was maintained during the Initial Evaluation Period for the 8 treated patients who were ≥ 5 years of age. <p><u>Extension Period</u></p> <p>Results from an additional 26 weeks or more of ALXN1210 treatment in the Extension Period demonstrated continued maintenance of stable hematologic parameters and kidney function.</p>
21. Safety results	<ul style="list-style-type: none"> - ALXN1210 was well tolerated as of the data cutoff date, with no unexpected safety concerns in the 24 complement inhibitor treatment-naïve (Cohort 1) and 10 eculizumab-experienced (Cohort 2) pediatric patients with aHUS. - In Cohort 1, the most frequently reported AEs (reported in 5 patients) were pyrexia, abdominal pain, vomiting, hypertension, headache, diarrhea, nasopharyngitis, constipation, and cough. In Cohort 2, the most frequently reported AE was upper respiratory tract infection (reported in 4 patients) followed by oropharyngeal pain (reported in 3 patients). - No meningococcal infections (prespecified as AEs of special interest) were reported in either Cohort 1 or Cohort 2. - No patients died as of the data cutoff date in either Cohort 1 or Cohort 2.

	<p>- In Cohort 1, 15 patients experienced SAEs, most common of which were gastroenteritis viral and abdominal pain (reported in 2 patients). In Cohort 2, 1 patient experienced 5 SAEs of upper respiratory tract infection (3 events), pneumonia, and bronchitis.</p> <p>- In Cohort 1, 2 patients discontinued study drug due to SAEs of proteinuria, glomerulonephritis membranoproliferative, anemia, and hypertensive crisis. In Cohort 2, none of the patients discontinued study drug or withdrew from the study as of the data cutoff date.</p> <p>- No treatment-emergent immunogenicity was observed in either Cohort 1 or Cohort 2.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>This analysis of interim data for the 24 patients enrolled in Cohort 1 demonstrates that ALXN1210 provided immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement in this complement inhibitor treatment-naïve pediatric aHUS population. During 52 weeks or more of treatment, Complete TMA Response was achieved in 90.0% of patients, with consistent results observed for individual response components as well as other secondary efficacy endpoints of CKD stage and dialysis requirement. After the Initial Evaluation Period, patients continued to benefit from ALXN1210 treatment during the Extension Period. Decreased disease burden was also evident based on the reduced need for dialysis and improved QoL scores.</p> <p>Following body weight-based dosing with ALXN1210, immediate and complete terminal complement inhibition was achieved and sustained throughout the treatment period for complement inhibitor-naïve and eculizumab-experienced pediatric patients. No treatment-emergent immunogenicity was observed in either complement inhibitor-naïve or eculizumab-experienced pediatric patients.</p> <p>Data for the 10 patients enrolled in Cohort 2 show that switching patients from eculizumab to ALXN1210 results in complete and sustained inhibition of terminal complement. The efficacy results demonstrate maintenance of TMA parameters and kidney function as well as additional benefits in QoL.</p> <p>ALXN1210 was well tolerated in both complement inhibitor treatment-naïve pediatric patients and eculizumab-experienced pediatric patients, with no unexpected safety concerns. The data in this interim analysis support the favorable benefit/risk profile of ALXN1210 and its use for the treatment of pediatric patients with aHUS regardless of experience with prior complement inhibitor treatment.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p>Full Name: Katherine Garlo</p> <p>Signature: </p>

Додаток 30

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

Звіт про клінічне випробування № 7

ALXN1210-aHUS-312

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	УЛЬТОМІРІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)
2. Заявник	Спрощене акціонерне товариство АЛЕКСІОН ЮРОП (ALEXION EUROPE SAS) 103-105 ру Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франція (103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret, France)
3. Виробник	<i>Випуск серії готового лікарського засобу:</i> Алексіон Фарма Інтернешнл Оперейшнз Лімітед (Alexion Pharma International Operations Limited) Виробничі потужності Алексіон в Дубліні (ADMF): Коледж Бізнес енд Технолоджі Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублін 15, D15 R925, Ірландія (Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF): College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland)
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). Інше. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ALXN1210-aHUS-312: відкрите багатоцентрове дослідження фази 3 з оцінки застосування препарату ALXN1210 у дітей і підлітків з атипичним гемолітико-уремічним синдромом (аГУС)
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	3 01 вересня 2017 р. (перший пацієнт розпочав лікування) до останнього візиту останнього пацієнта 20 грудня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Пацієнтів набирали у 20 дослідницьких центрах у 8 країнах (Бельгія, Німеччина, Італія, Японія, Корея, Іспанія, Сполучене

Період випробування
Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12 2023

	Королівство та США).
9. Кількість досліджуваних	<p>Кількість пацієнтів (заплановано): Планувалося набрати приблизно 23-28 пацієнтів дитячого віку (<18 років) із задокументованим аГУС. Мінімальна кількість пацієнтів у кожній із вікових категорій:</p> <ul style="list-style-type: none"> - від народження до <2 років: 4 пацієнти - від 2 до <6 років: 4 пацієнти - від 6 до <12 років: 4 пацієнти - від 12 до <18 років: 8 пацієнтів <p>До Когорти 2 набиралися пацієнти віком від 12 до <18 років, за винятком Японії, де допускалася участь пацієнтів віком <12 років.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета:</p> <p>Основна мета: Основна мета дослідження полягала в тому, щоб оцінити ефективність препарату ALXN1210 у пацієнтів дитячого віку з атипичним гемолітико-уремічним синдромом (аГУС), які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу (Когорта 1), в інгібуванні комплемент-опосередкованої тромботичної мікроангіопатії (ТМА), яка характеризується тромбоцитопенією, гемолізом і порушенням функції нирок.</p> <p>Вторинні цілі: Вторинні цілі щодо пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу (Когорта 1), та пацієнтів, які раніше отримували екулізумаб (Когорта 2) полягали в тому, щоб:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Охарактеризувати безпечність і переносимість препарату ALXN1210 - Оцінити ефективність ALXN1210 за додатковими показниками ефективності - Охарактеризувати фармакокінетику (ФК)/фармакодинаміку (ФД) препарату ALXN1210 - Оцінити довгострокову безпечність та ефективність ALXN1210
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження ALXN1210-aHUS-312 — це багатоцентрове дослідження фази 3 без застосування препарату порівняння, яке проводиться з метою оцінки безпечності, ефективності, ФК та ФД препарату ALXN1210, який вводили шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії дітям віком від народження до <18 років із підтвердженим діагнозом аГУС. Дослідження включає 2 когорти: Когорта 1 складається з пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу; Когорта 2 складається з пацієнтів, які раніше лікувалися екулізумабом. Планувалося набрати в дослідження приблизно 23-28 пацієнтів.</p>


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 2023 р.

<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти віком від народження до <18 років та вагою ≥ 5 кг на момент надання згоди на участь у дослідженні, які: <ol style="list-style-type: none"> a. Для пацієнтів Когорти 1 — раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу. b. Для пацієнтів Когорти 2 — були віком від 12 до <18 років (дослідницькі центри, окрім японських) або <18 років (японські дослідницькі центри) та отримували лікування екулізумабом протягом щонайменше 90 днів до скринінгу відповідно до зазначеного в інструкції дозування при лікуванні аГУС. 2. Для пацієнтів Когорти 1 — ознаки ТМА, зокрема тромбоцитопенія, ознаки гемолізу та ураження нирок, на основі таких лабораторних даних: <ol style="list-style-type: none"> a. кількість тромбоцитів <150 000/мкл протягом періоду скринінгу або протягом 28 днів до початку періоду скринінгу, а також b. рівень лактатдегідрогенази \geq \times ВМН (верхня межа норми) протягом періоду скринінгу або протягом 28 днів до початку періоду скринінгу, рівень гемоглобіну \leq НМН (нижня межа норми) для відповідного віку та статі протягом періоду скринінгу або \leq 28 днів до початку періоду скринінгу, та c. рівень креатиніну в сироватці крові перевищує 97,5-й перцентиль для відповідного віку на момент скринінгу (критеріям відбору відповідали також пацієнти, які потребували діалізу з приводу гострого ураження нирок, незалежно від рівня креатиніну в сироватці крові). 3. Для пацієнтів Когорти 2 — задокументований діагноз аГУС, зокрема: <ol style="list-style-type: none"> a. підвищення рівня ЛДГ > ВМН і креатиніну > ВМН, а також зниження рівня тромбоцитів < НМН, задокументовані місцевими лабораторіями під час епізоду ТМА. 4. Для пацієнтів Когорти 2 — клінічні докази відповіді на лікування екулізумабом, про що свідчать показники стабілізації ТМА (за результатами центральної лабораторії) на момент скринінгу, зокрема: <ol style="list-style-type: none"> a. рівень ЛДГ <1,5 ВМН, b. кількість тромбоцитів \geq 150 000/мкл та c. розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) >30 мл/хв/1,73 м² за формулою Шварца. 5. Серед пацієнтів із пересадженою ниркою: <ol style="list-style-type: none"> a. відома наявність аГУС в анамнезі до поточної трансплантації нирки, або b. відсутність відомостей про аГУС в анамнезі та стійкі ознаки ТМА щонайменше через 4 дні після зміни режиму імуносупресивної терапії (наприклад, призупинення прийому або зменшення дози) інгібітором кальциневрину ([ІКН], як-от циклоспорин, такролімус) або інгібітором мішені рапаміцину у ссавців ([mTORi], як-от, сиролімус, еверолімус). 6. У пацієнок із появою ТМА після пологів — стійкі ознаки ТМА
---------------------------------------	--

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 10.12.2025 р.

	<p>протягом >3 днів після дня пологів.</p> <p>7. Щоб зменшити ризик менінгококової інфекції (<i>Neisseria meningitidis</i>), усі пацієнти мали отримати щеплення проти менінгококової інфекції протягом 3 років до початку застосування досліджуваного препарату або на початку його застосування. Пацієнти, які були вакциновані проти менінгококової інфекції менш ніж за 2 тижні до початку лікування препаратом ALXN1210, мали отримувати профілактичне лікування відповідними антибіотиками, доки з моменту вакцинації не мине 2 тижні. Пацієнти, які не були вакциновані до початку лікування препаратом ALXN1210, мали отримувати профілактичну антибіотикотерапію до вакцинації та протягом щонайменше 2 тижнів після щеплення проти менінгококової інфекції. Пацієнти, які не могли бути вакциновані, мали отримувати профілактичну антибіотикотерапію під час усього періоду лікування та протягом 8 місяців після введення останньої дози.</p> <p>8. Пацієнти мали бути вакциновані проти гемофільного грипу (<i>Haemophilus influenzae</i>) типу b (Hib) та стрептококової пневмонії (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) відповідно до національних і регіональних рекомендацій щодо графіка щеплень.</p> <p>9. Пацієнтки з дітородним потенціалом та пацієнти чоловічої статі, партнерки яких мають дітородний потенціал, мали дотримуватися вказівок, визначених протоколом, для уникнення вагітності під час лікування та протягом 8 місяців після введення останньої дози досліджуваного препарату.</p> <p>10. Законний представник пацієнта повинен був мати бажання та спроможність дати письмовий інформований дозвіл на участь дитини в дослідженні, а пацієнт мав бути готовий дати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні (якщо це доцільно, згідно з визначенням центральної або місцевої Експертної ради організації [ЕРО]/Незалежного комітету з питань етики [НКЕ]) та дотримуватися графіка візитів у межах дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Равулізумаб постачався у вигляді стерильного розчину без консервантів 10 мг/мл в одноразових флаконах, який вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії після розведення комерційно доступним фізіологічним розчином (натрію хлорид 0,9% для ін'єкцій).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 10. 06 2025 р.

15. Супутня терапія

Усім пацієнтам (навіть тим, хто припинив лікування препаратом ALXN1210 під час додаткового періоду, але залишився в дослідженні) заборонялося отримувати будь-які з наведених нижче лікарських засобів і процедур у будь-який час після введення першої дози досліджуваного препарату аж до завершення дослідження або передчасного вибуття пацієнта з дослідження:

- Екулізумаб або інші інгібітори комплементу
- Застосування будь-якого іншого експериментального препарату або пристрою в межах того чи іншого клінічного дослідження
- Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (за винятком медичних потреб, не пов'язаних із дослідженням, наприклад, у разі гіпогаммаглобулінемії)
- Ритуксимаб
- Плазмообмін/інфузія плазми
- Проведення процедури діалізу протягом перших 48 годин після введення першої дози препарату ALXN1210, за винятком виникнення нагальної медичної потреби, а саме: (1) гіперволемії, яка не реагує на діуретики, (2) рефрактерного електролітного дисбалансу, (3) нового епізоду уремичної енцефалопатії. Винятки мали бути підтверджені компанією Алексіон перед проведенням діалізу в кожному окремому випадку.

Зазначені далі супутні лікарські засоби та процедури були дозволені за певних обставин і з деякими обмеженнями:

- Під час дослідження не дозволялося застосовувати інші імуносупресивні препарати (як-от стероїди, інгібітори mTOR-рецепторів [наприклад, сиролімус, еверолімус], ІКН [наприклад, циклоспорин або такролімус]), за винятком випадків, коли: а) це було складовою частиною призначеної терапії проти відторгнення трансплантата, або б) у пацієнта було підтверджено наявність антитіл до фактора комплементу, що потребує імуносупресивної терапії, або с) стероїди використовувалися для лікування іншого захворювання, ніж аГУС (наприклад, астми), або d) прийом стероїдів було розпочато емпірично до включення в дослідження з поступовим зменшенням дози відповідно до стандарту лікування.

Пацієнти, які після введення першої дози досліджуваного препарату отримували інші інгібітори комплементу (в тому числі екулізумаб) або проходили процедуру плазмообміну/інфузії плазми, мали бути виключені з дослідження.

Переклад вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12 2025 р.

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинні: повна відповідь ТМА на лікування протягом 26-тижневого періоду початкової оцінки (лише для Когорти 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вторинні: <ul style="list-style-type: none"> - Час до повної відповіді ТМА на лікування (лише для Когорти 1) - Статус повної відповіді ТМА в часовій динаміці (лише для Когорти 1) - Показники ТМА в пацієнтів, які припинили лікування під час додаткового періоду, але залишилися в дослідженні - Статус потреби в діалізі (для пацієнтів, які потребували діалізу в 5-денний період до початку лікування препаратом ALXN1210) - Спостережуване значення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та його зміна від вихідного рівня - Стадія хронічної хвороби нирок (ХХН), оцінена за показником рШКФ у вибрані цільові дні та класифікована як поліпшена, стабільна (без змін) або погіршена відносно вихідного рівня - Спостережувані гематологічні показники (тромбоцити, ЛДГ, гемоглобін) та їх зміна від вихідного рівня - Підвищення рівня гемоглобіну на >20 г/л від вихідного рівня (лише для Когорти 1) - Зміна показників оцінки якості життя (QoL) від вихідного рівня - Показники ТМА в пацієнтів, які припинили лікування під час додаткового періоду, але залишилися в дослідженні
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Довгострокову безпечність і переносимість препарату ALXN1210 оцінювали на основі фізикальних обстежень, основних фізіологічних показників, даних електрокардіографії (ЕКГ), результатів лабораторних аналізів, частоти виникнення побічних явищ (ПЯ) і серйозних побічних явищ (СПЯ). Також визначали частку пацієнтів, у яких розвинулися антитіла до лікарського засобу (АЛЗ).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Усі отримані дані були наведені у вигляді зведених таблиць, рисунків і списків пацієнтів. Заплановані резюме були представлені загалом та, за доцільності, з розбивкою за віковими групами. Згідно з протоколом, зведені таблиці не містять прямого порівняння між Когортою 1 і Когортою 2.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Когорта 1</p> <p>У популяції для повного аналізу (ППА) середній вік на момент першої інфузії становив 5,9 року; 60% пацієнтів були жіночої статі. Чотири пацієнти в ППА були віком <2 років, ще 2 пацієнти віком <2 років були включені до вибірки для аналізу безпеки (таблиця 14.1.1.1.2.c1).</p> <p>Більшість пацієнтів у ППА були представниками європеоїдної раси (55,0%) або азійцями (25,0%; 1 пацієнт мав японське походження). Середня маса тіла в загальній популяції дослідження на вихідному рівні становила 21,2 кг; трохи більше половини пацієнтів на вихідному рівні належали до категорії ваги від 10 до <20 кг.</p> <p>Когорта 2</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. Підпис
Фахівець з регуляторних питань
18.12 2025 р.

	<p>У ППА 9 із 10 пацієнтів були чоловічої статі, середній вік пацієнтів на момент першої інфузії становив 11,0 років. Один пацієнт у ППА був віком <2 років. П'ять пацієнтів були європеїдами, 4 пацієнти були азійського та японського походження, а 1 пацієнт був темношкірим (афроамериканцем).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ В КОГОРТІ 1:</p> <p><u>Період початкової оцінки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - П'ятнадцять із 20 пацієнтів у ППА (75,0% [95% ДІ: 50,9%; 91,3%]) досягли первинної кінцевої точки ефективності, тобто повної відповіді ТМА на лікування, протягом 26-тижневого періоду початкової оцінки. - Дев'ятнадцять із 20 пацієнтів у ППА досягли нормалізації кількості тромбоцитів; 18 пацієнтів досягли нормалізації рівня ЛДГ і 16 пацієнтів досягли поліпшення функції нирок (що визначається як зниження рівня креатиніну в сироватці крові на $\geq 25\%$ від вихідного значення) протягом періоду початкової оцінки. <p>Результати за вторинними кінцевими точками:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Медіана часу до повної відповіді ТМА становила 30 днів, а найбільш рання відповідь спостерігалася через 15 днів після введення першої дози ALXN1210. - У 14 пацієнтів із наявними даними на момент включення в дослідження та на день 183, які досягли статусу повної відповіді ТМА протягом періоду початкової оцінки, ці відповіді зберігалися до завершення 26-тижневого періоду початкової оцінки. Після досягнення повної відповіді ТМА деякі пацієнти перебували в перехідному періоді, протягом якого результат зберігався не за всіма компонентами відповіді. - Нормалізація гематологічних показників, що визначалася як нормалізація рівня ЛДГ і тромбоцитів, спостерігалась у 18 із 20 пацієнтів (90,0% [95% ДІ: 68,3%; 98,8%]). - У 17 із 20 пацієнтів у ППА (85,0% [95% ДІ: 62,1%; 96,8%]) відзначалося підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 20 г/л від вихідного рівня з підтверджувальним результатом. - Діаліз було припинено у 6 із 7 пацієнтів у ППА, які отримували діаліз на вихідному рівні; усім шести пацієнтам діаліз припинили протягом перших 36 днів застосування препарату ALXN1210. Жодному пацієнту не було розпочато діаліз після початку лікування препаратом ALXN1210. - Функція нирок, яку оцінювали за показником рШКФ, поліпшилася від середнього значення 27,5 мл/хв/1,73 м² на вихідному рівні до 108,5 мл/хв/1,73 м² наприкінці періоду початкової оцінки. Більшість пацієнтів (88,2%, 15/17) мали поліпшення ХХН принаймні на 1 стадію порівняно з вихідним статусом. - У трьох (33,3%) із 9 пацієнтів (віком ≥ 5 років) станом на день 8 спостерігалось поліпшення загального показника втими за Шкалою оцінки функціонального стану при лікуванні хронічних захворювань (FACIT) щонайменше на 3 бали порівняно з вихідним значенням; у 7 (77,8%) пацієнтів поліпшення щонайменше на 3 бали від вихідного рівня спостерігалось на

Перекладено

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань _____
 18.12.2025

	<p>день 29; до дня 71 у всіх 9 пацієнтів показник поліпшився щонайменше на 3 бали.</p> <p><u>Додатковий період</u></p> <p>Результати, отримані протягом додаткового періоду, продемонстрували тривале поліпшення або стабілізацію захворювання:</p> <p>-станом на дату припинення збору даних повної відповіді ТМА на лікування було досягнуто у 18 із 20 пацієнтів у ППА (90,0% [95% ДІ: 68,3%; 98,8%]). Окрім 15 пацієнтів, які досягли повної відповіді ТМА протягом періоду початкової оцінки, ще 3 пацієнти досягли повної відповіді ТМА протягом додаткового періоду.</p> <p>-Нормалізація гематологічних показників спостерігалася у 19 із 20 пацієнтів (95,0% [95% ДІ: 75,1%; 99,9%]) станом на дату припинення збору даних.</p> <p>-Протягом додаткового періоду діаліз було припинено ще в 1 пацієнта, отже, 7 пацієнтів у ППА, які отримували діаліз на вихідному рівні, припинили його до дати припинення збору даних. Жодному новому пацієнту не було розпочато діаліз протягом додаткового періоду.</p> <p>-Середня рШКФ залишалася стабільною (>100 мл/хв/1,73 м²) від завершення періоду початкової оцінки до візиту в день 407 (n = 14). У всіх пацієнтів із наявними даними на вихідному рівні та через 52 тижні спостерігалася поліпшення стадії ХХН.</p> <p>В усіх 9 пацієнтів (віком ≥5 років), у яких показник втоми за шкалою FACIT поліпшився щонайменше на 3 бали від вихідного рівня до дня 71, це поліпшення зберігалася станом на дату припинення збору даних; середнє поліпшення показника втоми за шкалою FACIT від вихідного рівня до дня 351 становило 16,67 бала (n = 9).</p>
	<p>РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ В КОГОРТІ 2:</p> <p><u>Період початкової оцінки</u></p> <p>-Протягом періоду початкової оцінки гематологічні параметри в пацієнтів Когорти 2 залишалися стабільними.</p> <p>- Жодному з 10 пацієнтів не було розпочато діаліз після початку лікування препаратом ALXN1210.</p> <p>- Функція нирок, яку оцінювали за показником рШКФ, залишалася загалом стабільною, і в більшості пацієнтів (7/10) не було жодних змін в оцінці стадії ХХН наприкінці періоду початкової оцінки порівняно з вихідним статусом. У трьох пацієнтів спостерігалися коливання значень рШКФ, що призвело до тимчасового погіршення стадії ХХН.</p> <p>-У 8 пацієнтів віком ≥5 років якість життя, яку оцінювали за показником втоми у Педіатричному опитувальнику FACIT, зберігалася протягом періоду початкової оцінки.</p> <p><u>Додатковий період</u></p> <p>Результати застосування препарату ALXN1210 протягом додаткового періоду тривалістю щонайменше 26 тижнів продемонстрували тривалу стабілізацію гематологічних показників і функції нирок.</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 20 25 р.

<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Станом на дату припинення збору даних препарат ALXN1210 добре переносився, без несподіваних проблем безпеки, у 24 пацієнтів дитячого віку, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу (Когорта 1), та у 10 пацієнтів дитячого віку з аГУС, які раніше отримували лікування екулізумабом (Когорта 2). - У Когорті 1 найчастішими ПЯ (zareєстрованими у 5 пацієнтів) були гарячка, біль у животі, блювання, гіпертензія, головний біль, діарея, назофарингіт, закріп і кашель. У Когорті 2 найчастішим ПЯ була інфекція верхніх дихальних шляхів (zareєстрована у 4 пацієнтів), друге місце за частотою посідав біль у ротоглотці (zareєстрований у 3 пацієнтів). - Ані в Когорті 1, ані в Когорті 2 не було випадків менінгококової інфекції (визначеної заздалегідь як ПЯ, що становить особливий інтерес). - Станом на дату припинення збору даних жоден пацієнт не помер ані в Когорті 1, ані в Когорті 2. - У Когорті 1 у 15 пацієнтів спостерігалися СПЯ, найчастішими з яких були вірусний гастроентерит і біль у животі (zareєстровані у 2 пацієнтів). У Когорті 2 в 1 пацієнта виникло 5 СПЯ: інфекції верхніх дихальних шляхів (3 явища), пневмонія та бронхіт. - У когорті 1 двоє пацієнтів припинили прийом досліджуваного препарату через СПЯ у вигляді протеїнурії, мембранопроліферативного гломерулонефриту, анемії та гіпертонічного кризу. У Когорті 2 станом на дату припинення збору даних жоден із пацієнтів не припинив прийом досліджуваного препарату та не вибув із дослідження. - Ані в Когорті 1, ані в Когорті 2 не спостерігалось ознак імуногенності, спричиненої лікуванням.
-------------------------------	--

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань _____
 _____ 2025 р.

22. Висновок (заключення)	<p>Аналіз проміжних даних, отриманих у 24 пацієнтів Когорти 1, показав, що препарат ALXN1210 забезпечував негайне, повне та стійке інгібування кінцевого компонента системи комплементу в досліджуваній популяції дітей з аГУС, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу. Протягом щонайменше 52 тижнів лікування повної відповіді ТМА на лікування було досягнуто у 90,0% пацієнтів, при цьому спостерігалися стабільні результати за окремими компонентами відповіді, а також за іншими вторинними кінцевими точками ефективності (стадія ХХН та потреба в діалізі). Після періоду початкової оцінки пацієнти продовжували отримувати користь від лікування препаратом ALXN1210 протягом додаткового періоду. Крім того, було очевидним зменшення тягаря захворювання, враховуючи зменшення потреби в діалізі та поліпшення показників оцінки якості життя.</p> <p>При дозуванні ALXN1210 на основі маси тіла в пацієнтів дитячого віку, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу та які раніше отримували лікування екулізумабом, досягалося негайне та повне інгібування кінцевого компонента системи комплементу, яке зберігалося протягом усього періоду лікування. Протягом лікування ознак імуногенності не спостерігалося ані в дітей, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу, ані в тих, які раніше отримували екулізумаб.</p> <p>Дані, отримані у 10 пацієнтів Когорти 2, свідчать, що при переході пацієнтів з екулізумабу на ALXN1210 відзначається повне та стійке інгібування кінцевого компонента системи комплементу. Результати оцінки ефективності демонструють збереження показників ТМА та функції нирок, а також додаткові переваги щодо якості життя.</p> <p>Препарат ALXN1210 добре переносився як дітьми, які раніше не отримували лікування інгібіторами комплементу, так і тими, хто раніше отримував екулізумаб, без неочікуваних проблем безпеки. Результати цього проміжного аналізу підтверджують сприятливий профіль користі/ризиків ALXN1210 та доцільність його використання для лікування пацієнтів дитячого віку з аГУС, незалежно від досвіду попереднього застосування інгібіторів комплементу.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/</p> <hr/> <p>(підпис) Катаріна Гарло (Katharine Garlo)</p> <hr/> <p>(ПІБ)</p>


Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 _____ 20 25 р.

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

Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if any)	ULTOMIRIS® INN-ravulizumab
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other. New active substance
2) studies conducted	• yes no if no, please justify
2. Pharmacology:	<p>ALXN1210 is a derivative of eculizumab that was engineered to have a longer <i>in vivo</i> half-life relative to eculizumab. To ensure the same specificity of ALXN1210 binding to C5, residues in the variable region that make direct contact with C5 were not altered from eculizumab. However, in order to provide a longer <i>in vivo</i> half-life than eculizumab, ALXN1210 was modified to have amino acid substitutions in the CDRs and the heavy chain constant region of eculizumab that impart pH-sensitivity to C5 and FcRn binding.</p> <p>The substitutions were intended to attenuate antigen-mediated clearance and increase the fraction of antibody recycled from the early endosome back into the vascular compartment, thus increasing the half-life relative to eculizumab. A number of studies were conducted to characterize the primary and secondary pharmacology of ALXN1210 <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>.</p>
1) Primary pharmacodynamics	<p>Effects of pH on ALXN1210 binding to C5 and FcRn</p> <p>The effects of 4 amino acid substitutions on <i>in vitro</i> binding to human C5 and FcRn were tested (RTR-0003v1.0). The two amino acid substitutions in the first and second CDRs of the heavy chain variable region, Y27H and S57H, were introduced to destabilize binding to C5 in the acidified environment of the early endosome (~ pH 6.0) while maintaining enough binding affinity for C5 in the vascular compartment (pH 7.4) to ensure full antagonism of terminal complement pathway. Incorporation of these histidine substitutions was intended to significantly attenuate antigen-mediated clearance by increasing the percentage of dissociation of antibody-C5 complexes to free antibody in the acidified environment of the early endosome after pinocytosis. Two amino acid substitutions in the heavy chain constant region (M428L and N434S) increase the affinity of ALXN1210 for FcRn at pH 6.0 by ~10-fold compared to</p>

eculizumab. These changes in binding to both C5 and FcRn are predicted to significantly attenuate antigen-mediated clearance by increasing dissociation of antibody:C5 complexes in the acidified environment of the early endosome after pinocytosis, increasing the available fraction of antibody recycled from the early endosome back into the vascular compartment via FcRn. Importantly, ALXN1210 still maintains a high affinity binding to C5 at pH7.4 that is sufficient to deliver complete terminal complement inhibition equivalent to eculizumab. Direct comparisons have shown that, at saturating concentrations, eculizumab and ALXN1210 deliver equivalent terminal complement inhibition in vitro (RTR0006v1.0).

Epitope mapping to assess cross-reactivity to C5 from other species

Epitope mapping studies were conducted in order to confirm the binding site of ALXN1210 on human C5 and predict ALXN1210 cross-reactivity with C5 from nonhuman species (RTR 0006v1.0). Similar to eculizumab, 4 residues in the MG7 domain of human C5 were identified to be important for ALXN1210 binding (K879, K882, R885 and W197); sequence alignments with C5 protein sequences from ten different nonhuman primate species and thirteen non-primate mammalian species show that out of the 4 critical residues identified, W917 was unique to human C5 (917 is a serine in nonhuman C5). Subsequently, in vitro binding studies and hemolytic activity assays were conducted using recombinant human C5 variants containing a serine substitution at W971. The data from the studies confirmed that ALXN1210 did not display any detectable specific binding to the recombinant C5 W917S variant, nor did ALXN1210 block in vitro hemolysis in reactions containing the W917S variant. Additional studies confirmed that ALXN1210 showed no pharmacologic inhibition of complement-mediated hemolysis in sera from 4 nonhuman primates and 5 non-primate species. The results also suggested that ALXN1210 binding to nonhuman C5 is insufficient to study the toxicology, PK and PD of ALXN1210 in preclinical settings.

Comparison of PK/PD of ALXN1210 and eculizumab in an in vivo NOD-scid mice model

The proof-of-concept that ALXN1210 have the extended half-life in vivo relative to eculizumab was established in PK/PD studies using a NOD-scid mouse model in the presence of human C5 (RTR-0008v1.0). This strain was chosen because NOD-scid mice are genetically deficient in C5 and cannot mount an immune response against exogenous proteins due to deficient adaptive immune compartments. In order to simulate steady-state expression and model antigen-mediated clearance human C5 was continuously administered to mice throughout the study. Results from this study show a significantly longer half-life of ALXN1210 in this mouse PK model compared to eculizumab in the presence of human C5, suggesting that antigen-mediated clearance of ALXN1210 was attenuated. In addition, the extended exposure of ALXN1210 corresponded to extended duration of PD effect relative to eculizumab.

2) Secondary pharmacodynamics	<p>Assessment Fc effector functions of ALXN1210 in vitro</p> <p>Similar to eculizumab, ALXN 1210 contains a chimeric human IgG2-G4 Fc that combines the stable disulfide bond pairing of an IgG2 with the effector-less properties of an IgG4. To assess the potential effector function of ALXN1210, direct measurements of ALXN1210 or eculizumab binding to complement component C1q and Fc gamma receptors (FcγRs) were performed. ALXN1210 displayed no detectable binding to C1q, FcγRI, FcγRIIb/c, FcγRIIIa or FcγRIIIb, and a 4-fold to 8-fold weaker association with FcγRIIIa than an IgG1 isotype control. Having both a soluble antigen and weak binding to effector molecules, ALXN1210 is unlikely to be capable of initiating complement-dependent cytotoxicity (CDC) or antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in vivo.</p>
3) Safety pharmacology	<p>In Vitro Safety Pharmacology</p> <p>No in vitro safety pharmacology studies have been performed. As the pharmacological target of ALXN1210, human C5 is only functional outside of the cells; therefore, in vitro testing with human cell lines would not be relevant. Additionally, clinical experience with use of eculizumab for long-term C5 blockade has not shown any increased risk for central nervous system (CNS), cardiovascular, or respiratory effects.</p> <p>In Vivo Safety Pharmacology</p> <p>No in vivo safety pharmacology studies have been performed. As ALXN1210 is specific for human C5 and no other relevant toxicological species exist, in vivo safety pharmacology testing would not be predictive of human toxicity. Additionally, clinical experience with use of eculizumab for long-term C5 blockade has not shown any increased risk for CNS, cardiovascular, or respiratory effects.</p>
4) Pharmacodynamic interactions	<p>No PD drug interaction studies have been performed. ALXN1210 was engineered from eculizumab and shares the same exclusive target, i.e, human C5. No other targets have been identified for eculizumab. Additionally, clinical experience with use of eculizumab for long-term C5 blockade has not shown any increased risk for CNS, cardiovascular, or respiratory effects.</p>
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	<ul style="list-style-type: none"> • In support of non-GLP study 1727-009, ALXN 1210 was quantitated in monkey plasma using an electrochemiluminescent (ECL) immunoassay. • In support of GLP Toxicology study (1727-050), ALXN 1210 was quantitated in rabbit serum using an ECL immunoassay
2) Absorption	<p>Pharmacokinetics of ALXN1210 was evaluated in monkeys and rabbits following a single IV (monkeys) or SC (rabbits) administration. After a single 2-hour IV infusion in monkeys mean ± SD total CLs were 0.103 ± 0.0191 and 0.141 ± 0.0377 mL/h/kg and mean apparent t½ of 537 ± 81.7 and 240 ± 346 hours, respectively, for the 60 and 150 mg/kg groups. Mean Vss ± SD values were 64.3 ± 7.53 and 59.7 ± 22.0 mL/kg, respectively, for the 60 mg/kg and 150 mg/kg, which approximates the plasma volume in monkeys (Davies, 1993). Presence of ADA was observed by Day 56 for both dose groups with an incidence rate of developing ADA of 87.5% (7/8). The</p>

	<p>appearance of ADA may be associated with increased clearance and decreased systemic exposures of ALXN1210 in monkeys. Following a single SC administration to rabbits at 30, 60 or 100 mg/kg, systemic exposure (C_{max} and AUC_{0-168h}) of ALXN1210 increased in a dose proportional manner. Observed median t_{max} ranged from 48 to 72 hours suggesting a slow absorption of ALXN1210 from injection site.</p> <p>There were no PK differences by sex.</p>
3) Distribution	<p>No tissue distribution studies were conducted due to the absence of animal species that is pharmacologically responsive to ALXN1210 as a result of lack of binding of ALXN1210 to non-human C5. However, the mean ± SD V_{ss} value following a single IV infusion to cynomolgus monkeys at 60 mg/kg (Study No 1727-009) was 64.3 ± 7.53 mL/kg. This value is approximately equivalent to total plasma volume in monkeys (Davies, 1993), indicating limited distribution beyond the intra-vascular compartment.</p>
4 & 5) Metabolism & Excretion	<p>Consistent with guideline ICH S6, a designated nonclinical metabolism study was not performed for ALXN1210.</p> <p>The elimination of ALXN1210 is expected to be similar to that of endogenous IgG antibodies which involves fluid-phase endocytosis or receptor mediated endocytosis followed by intracellular lysosomal catabolism in endothelial cells or cells of the reticuloendothelial system (Lobo, 2004). The binding of ALXN1210 to C5 followed by intracellular uptake and catabolism is an important pathway of ALXN1210 elimination. At low exposures, target-mediated drug disposition (TMDD) may also play a role in the metabolism and excretion of monoclonal antibodies. TMDD is a capacity limited or saturable process due to fixed expression of the target. However, as seen following results from a NOD-scid mouse model (Module 2.6.2; RTR-0008v1.0), antigen-mediated clearance of ALXN1210 was attenuated. As such, ALXN1210 is not subject to TMDD.</p> <p>A significant portion of endocytosed IgG is protected from metabolism via binding to FcRn (Brambell receptor) followed by pH-dependent release of intact molecule to the extracellular fluid. ALXN1210 was derived by introducing 4 unique substitutions into the heavy chain which favor its dissociation from C5 and association with FcRn, which may contribute to its long half-life. Ultimately IgGs are catabolized to small peptides and/or amino acids leading to reutilization of amino acids for de novo protein synthesis.</p> <p>Renal elimination is unimportant for IgG, including ALXN1210 as its size is greater than the molecular weight cutoff (>60 kDa) for glomerular filtration (Miebohm, 2012).</p> <p>Neither placental transfer nor milk secretion studies were performed. However, since it is known that immunoglobulin antibodies do cross the placental-fetal barrier via the FcRn-mediated mechanism (Firan, 2001), offspring may be exposed to ALXN1210 following administration to pregnant women.</p> <p>Likewise, since immunoglobulins transfer into human milk, ALXN1210 may excrete into mother's breast milk.</p>
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	<p>No nonclinical PK drug interaction studies were performed for ALXN1210. The clearance pathways of therapeutic proteins differ from those of small molecules. The latter are usually</p>

	<p>metabolized by oxidation via cytochrome P450s and/or conjugation. Therapeutic proteins are not metabolized via these pathways. Therefore, ALXN1210 is unlikely to affect PK of co-administered small molecules. Similarly, co-administration of small molecules is unlikely to affect the PK of ALXN1210. Cytokines such as TNF and IL6 can suppress cytochrome P450 expression and drug-drug interactions (DDI) of anti-cytokine antibodies with substrates of cytochrome P450s have been reported. ALXN1210 is neither a cytokine nor a ligand for a cytokine. Available safety data on ALXN1210 and long term safety data on another anti-C5 antibody, eculizumab, have not identified any drug-drug interaction-related concerns.</p>
7) Other Pharmacokinetic Studies	No other nonclinical PK studies were performed for ALXN1210.
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	No single-dose toxicity studies were performed due to the intended chronic administration regimen of the drug in humans. However, Study 6709-109, a 4 week dose-range finding study in mice administered the murine surrogate, found no indication of acute toxicity in CD-1 female mice administered BB5.1 mAb IV either once, twice, or 3 times weekly for 4 consecutive weeks to provide dose levels of 30, 60, and 90 mg/kg/week, respectively.
2) Repeat-Dose Toxicity	<p>No repeat dose toxicity studies were performed with ALXN1210 because it does not display detectable anti-C5 activity in nonhuman serum and therefore no relevant species for toxicity testing exist. Instead, a repeat-dose toxicity study in mice was performed using BB5.1, a murine anti-mouse C5 surrogate antibody.</p> <p>The No- Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) for BB5.1 mAb administered to CD-1 mice via IV injection twice weekly for 26 weeks was determined to be 60 mg/kg/week, the highest dose tested.</p>
3) Genotoxicity: in vitro	No genotoxicity studies were performed with ALXN1210. The ICH S6 (R1) guidance indicates that nonclinical genotoxicity studies are not generally considered relevant to biotechnology products. Antibodies, in general, do not interact directly with DNA, and therefore are unlikely to have any genotoxic potential.
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	N/A
4) Carcinogenicity:	No carcinogenicity studies were performed. The ICH S6 (R1) guideline indicates that nonclinical carcinogenicity studies are not generally considered relevant to biotechnology products. ALXN1210 does not display detectable anti-C5 activity in serum from species normally used for such testing (mice and rats) and pharmacological profile of ALXN1210 does not show any proliferative, or growth factor like activities. Nonclinical studies utilizing the murine surrogate molecule of C5 blockade, BB5.1 were performed; in these studies no specific carcinogenicity risks were observed. Additionally, approximately 15 years of clinical use of eculizumab to effect long-term C5 blockade has not shown any increased risk of carcinogenicity.
Long-term studies	N/A
Short- or medium-term studies	N/A

Additional studies	N/A
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	No reproductive and developmental toxicity studies were performed with ALXN1210 because it shows no detectable anti-C5 activity in nonhuman serum, therefore there is no relevant species for toxicity testing. Instead, reproductive toxicity studies in mice were performed using BB5.1, a murine anti-mouse C5 surrogate antibody.
Fertility and early embryonic development	<p>Study 6709-104: Fertility and Early Embryonic Development in Mice (Segment I) with BB5.1 mAb</p> <p>The GLP-compliant fertility and early embryonic development study in mice (Segment I) with BB5.1 mAb evaluated the adverse effects of BB5.1 mAb when administered by IV injection to male and female mice prior to mating and until termination (males) or through early gestation (females). Male and female Crl:CD-1[®] (ICR) BR mice were assigned to 3 groups (25/sex/group). The control group was dosed twice weekly with 20 mM tris-buffered saline, while the high-dose group (Group 3) was dosed twice weekly with BB5.1 mAb at 30 mg/kg/dose (60 mg/kg/week). The low-dose group (Group 2) was dosed once weekly and received BB5.1 mAb at 30 mg/kg/dose (30 mg/kg/week). Based on the results of this study, the NOAEL for male toxicity was determined to be 60 mg/kg/week, while the No Observed Effect Level (NOEL) for female toxicity, male and female fertility, and embryo-fetal viability was determined to be \geq 60 mg/kg/week.</p>
Embryo-fetal development	<p>Study 6709-105: Embryo-fetal development toxicity Study (Segment II) With BB5.1 mAb</p> <p>The GLP-compliant mouse development toxicity study (Segment II) with BB5.1 mAb evaluated the maternal and embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of BB5.1 mAb when administered by IV injection to pregnant mice during the period of organogenesis. Premated female Crl:CD-1[®] (ICR) BR mice were assigned to 3 groups (25/group). The control and high-dose groups were dosed by IV injection with tris-buffered saline (0 mg/kg/dose) or BB5.1 mAb at 30 mg/kg/dose (Groups 1 and 3, respectively) on GDs 6, 9, 12, and 15 (0 and 60 mg/kg/week, respectively). The low-dose group (Group 2) was dosed with BB5.1 mAb at 30 mg/kg/dose on GDs 6 and 12 (30 mg/kg/week). A single incidence of umbilical hernia and 2 fetal incidences of retinal dysplasia (one fetus from 2 separate litters) were observed in mice treated with BB5.1 mAb at the dose of 60 mg/kg/week. No treatment-related fetal malformations were observed in mice treated with 30 mg/kg/week. The NOEL for maternal toxicity and embryo-fetal toxicity was determined to be \geq 60 mg/kg/week, based on the lack of maternal and cesarean section findings at 60 mg/kg/week (ie, the highest dose tested). Based on the observed fetal soft tissue malformations at 60 mg/kg/week, the NOEL for</p>

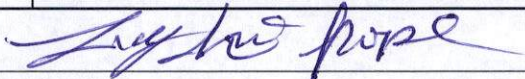
	<p>developmental toxicity was determined to be 30 mg/kg/week.</p> <p>An independent toxicology consultant was contracted to evaluate the findings of malformations in the 60 mg/kg/week dose group. Following a critical review of the report data and the teratology literature, the consultant concluded that the fetal malformations were unlikely to be treatment-related due to presence of umbilical hernia in one historical control database and the possibility of the malformations occurring by artifact during necropsy or processing. Therefore, the NOAEL for maternal toxicity and embryo-fetal toxicity was considered to be \geq 60 mg/kg/week</p>
Prenatal and postnatal toxicity	<p><u>Study 6709-107: Mouse Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study (Segment III) with BB5.1 mAb</u></p> <p>The GLP-compliant mouse pre- and postnatal developmental toxicity study (Segment III) with BB5.1 mAb evaluated the toxicity of BB5.1 mAb administered by IV injection on maternal function and offspring development. Female CrI:CD-1[®] (ICR) BR mice were assigned to 3 groups (37/group). The control group received 20 mM tris-buffered saline, while the low- and high-dose groups were dosed with BB5.1 mAb 30 mg/kg/dose and received approximately 30 and 60 mg/kg/week, respectively. The control and high-dose groups (Groups 1 and 3, respectively) were dosed on GDs 6, 9, 12, 15, and 18 and on Lactation Days (LDs) 2, 6, 9, 12, 15, and 18. The low-dose group (Group 2) was dosed on GDs 6, 12, and 18 and LDs 6, 12, and 18. F0 dams in each dose group were bled on LD 14 to determine BB5.1 mAb activity via hemolysis analysis.</p> <p>Clinical observations, body weight changes, food consumption, and general health were monitored throughout the study. Reproductive outcomes from dams in the F0 and F1 generations were monitored. During lactation and postweaning, F1 litters were evaluated for growth and development. Necropsies were performed on F0 and F1 adults and F2 offspring, as appropriate. Blood samples were taken on LD 14 for determination of hemolytic activity. Mean levels were only slightly lower in treatment groups.</p> <p>There were no compound-related mortalities or clinical observations. Gestational and lactational body weights and gestational food consumption were unaffected by BB5.1 mAb. There were no compound-related necropsy findings. Natural delivery and litter data from the F1 offspring were unremarkable. Survival indices and means for all maturation landmarks were similar across groups. Exploratory activity and learning and memory of the F1 offspring were unaffected by BB5.1 mAb treatment. There were no compound-related mortalities or clinical observations during the maturation phase. BB5.1 mAb had no effect on body weight or body weight gain in F1 males (maturation phase) or females (maturation and gestational phases), or overall reproductive performance in the F1 generation. The NOEL for maternal toxicity and F1 pup development and reproductive performance through to</p>

	parturition of the F2 generation was determined to be ≥ 60 mg/kg/week.
6) Local Tolerance	<p>Local tolerance studies were not performed with the current IV formulation of ALXN1210. However, no adverse injection site reactions were noted in the single dose IV PK study that was conducted with ALXN1210 in cynomolgus monkeys. In addition, local tolerance was evaluated within the repeat-dose toxicity study in mice using BB5.1, the mouse surrogate antibody (Section 3), and no adverse injection site reactions were noted either grossly or by histopathology.</p> <p>A GLP-compliant study was conducted to evaluate local irritation following acute and subchronic SC injections of a new formulation of ALXN1210 potentially suitable for SC administration in a future clinical trial. The test article was formulated at a higher concentration (100 mg/mL) with different excipients than the current IV formulation (10 mg/mL) being studied in human trials. The SC formulation was administered to NZW rabbits at doses of 0, 30, 60, or 100 mg/kg. The study had 2 phases: a single dose phase (Phase A) in which rabbits were dosed on Day 1 and necropsied on Day 2 or Day 15, and a repeat-dose phase (Phase B) in which rabbits were dosed on Days 1 and 8 and surviving animals were necropsied on Days 24 or 25. Rabbits in Phase B were intended to be dosed weekly for 4 weeks, but dosing was stopped after Day 8 due to the onset of clinical signs.</p> <p>A single SC injection of ALXN1210 in rabbits was well tolerated, with no evidence of local reaction. Repeated SC injection of ALXN1210 caused a severe immunological reaction in rabbits, indicative of a systemic, type III hypersensitivity response with an immune complex etiology. Immunological reactions are common in animals administered human proteins. A systemic immune response to human proteins in rabbits and other species is generally not considered to be relevant to immunogenicity risks in humans. For these reasons, the findings from this study after multiple doses are not considered relevant to human safety of ALXN1210.</p>
7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	N/A
Immunotoxicity	N/A
Mechanistic studies	N/A
Dependence	N/A
Metabolites toxicity	N/A
Impurities toxicity	N/A
Other	Tissue cross-reactivity studies were conducted using fluoresceinated ALXN1210 on both normal human tissues (Study 20039106) and normal cynomolgus monkey tissues (Study 20039107). In summary, no specific cross reactivity of ALXN1210-FITC staining in human tissues was observed that would lead to the expectation of treatment-related toxicity. In monkey tissues, ALXN1210-FITC staining pattern was overall less intense and less frequent than that observed in the human

	<p>tissue panel. Because ALXN1210 has been shown to be specific for human C5 (and is not cross reactive with C5 from nonhuman primates), it is likely that the limited binding observed in monkey tissue panel was due to nonspecific binding with an unidentified cross-reactive material.</p>
<p>5. Preclinical study conclusions</p>	<p>ALXN1210 is a derivative of eculizumab to provide immediate and complete inhibition of C5 thereby blocking terminal complement pathway. The targeted substitutions of 4 amino acids in ALXN1210 were designed to provide extended half-life relative to eculizumab through 2 distinct mechanisms: reducing antigen-mediated clearance, and increasing the efficiency of FcRn-mediated antibody recycling, while preserving the ability to fully inhibit terminal complement activity under physiological conditions. The longer half-life of ALXN1210 relative to eculizumab has enabled longer dosing intervals in the clinic. ALXN1210 and eculizumab share the critical binding sites to human C5 which include a human specific amino acid residue (W916). As a result, neither ALXN1210 nor eculizumab is expected to bind to nonhuman C5 and displayed no activity in vitro from any nonhuman sera tested. The lack of cross-reactivity limits the in vivo nonclinical evaluations of ALXN1210. However, some preclinical in vivo studies were conducted in a mouse model of antigen-mediated clearance in the presence of human C5. These non-GLP preclinical studies were conducted in NOD-scid mice, which are genetically deficient in C5 and cannot mount an immune response against exogenous proteins. Human C5 was administered throughout the experiment to simulate steady-state expression of C5 and model antigen-mediated clearance of antibody. Results from these studies showed that ALXN1210 has a significantly longer half-life and duration of activity in this mouse PK model, compared to eculizumab, supporting the hypothesis that the amino acid substitutions introduced in the ALXN1210 CDR regions will confer a longer half-life in humans, relative to eculizumab. A secondary in vitro PD study assessed the potential effector functions of the Fc portion of ALXN1210, which contains a chimeric human IgG2-G4 Fc. Similar to eculizumab, ALXN1210 displayed no detectable binding to C1q, FcγRI, FcγRIIb/c, FcγRIIIa or FcγRIIIb, and a ~4-fold weaker affinity for FcγRIIa than an IgG1 isotype control. The results indicate that in the absence of ALXN1210 binding, FcγRs and C1q cannot mediate ADCC or CDC, respectively. Following a single IV administration in cynomolgus monkeys (non-GLP), geometric mean C_{max} and AUC_∞ increased with increasing dose. The geometric mean dose-normalized C_{max} values were similar between the two doses (60 and 150 mg/kg) indicating a dose proportional increase in C_{max} with an increase in dose. However, the geometric mean dose-normalized AUC_∞ values were different between the dose groups with the difference likely due to a CAHA-mediated increase in clearance of ALXN1210 in the 150 mg/kg dose group. ALXN1210 is immunogenic to monkeys with the incidence rate of developing ADA ranged from 75% to 100% across the doses studied. Following a single SC administration in New Zealand White rabbits (GLP), mean C_{max} and AUC_{0-168h} increased in a dose proportional manner. The observed median t_{max} ranged from 48 to 72 hours suggesting slow absorption of ALXN1210</p>

from the injection site. There were no PK differences by sex. ALXN1210 is immunogenic to rabbits with the incidence rate of developing ADA ranging from 83% to 100% across the doses studied. As per ICH S6 (R1), metabolism studies of biotechnology-derived pharmaceuticals are usually not performed because the metabolic pathways are generally understood. Similar to other humanized mAbs, ALXN1210 is expected to be eliminated through catabolism into peptide fragments and amino acids. As part of the overall safety assessment, GLP tissue cross-reactivity studies were performed, using a standard set of human and cynomolgus monkey tissues. These studies were consistent with a lack of cross-reactivity in a non-human primate and demonstrated the pattern of human binding for ALXN1210. To study the potential toxicity of long term inhibition of C5, and to evaluate the influence of such inhibition on reproductive function, a 26-week, repeat-dose, toxicity study in mice, and Segments I, II, and III reproduction studies in mice, were performed using BB5.1, a murine surrogate antibody administered intravenously. Like ALXN1210, the BB5.1 surrogate antibody binds directly to and prevents the cleavage of C5, thereby inhibiting generation of both C5a and C5b-9 in the mouse (Wang, 1996; Wang, Rollins, Madri and Matis, 1995). These studies showed no adverse effects at doses that block C5 for an extended period of time. Additionally, a high concentration SC formulation of ALXN1210 was used in a rabbit SC local tolerance study. ALXN1210 showed no local adverse effects when administered subcutaneously as a single dose, however repeated SC administration in rabbits led to severe immune response-related adverse events (due the formation of rabbit anti-human drug antibodies) which are not considered relevant to human safety of ALXN1210. In conclusion, the safety profile of BB5.1 in mice suggests that C5 blockade will not cause notable adverse effects in humans.

Applicant (registration certificate holder)


(signature) JING LIU POPE
(full name)

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)	УЛЬТОМІРІС (ULTOMIRIS®) (міжнародна непатентована назва — равулізумаб)		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інше. Нова діюча речовина		
2) проведені дослідження	• так	ні	якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	<p>Препарат ALXN1210 є похідним екулізумабу, який розроблявся таким чином, щоб подовжити період напіввиведення <i>in vivo</i> порівняно з екулізумабом. Щоб забезпечити таку саму специфічність зв'язування ALXN1210 із компонентом 5 системи комплементу (C5), залишки у варіабельній ділянці, які безпосередньо контактують із C5, не були змінені в порівнянні з екулізумабом. Однак для збільшення тривалості періоду напіввиведення <i>in vivo</i> порівняно з екулізумабом, ALXN1210 було модифіковано таким чином, щоб здійснити амінокислотні заміни в ділянках, що визначають комплементарність (CDR), та в константній частині важкого ланцюга екулізумабу, які зумовлюють рН-чутливість C5 та зв'язування з рецептором FcRn.</p> <p>Мета цих заміन полягала в тому, щоб ослабити антиген-опосередкований кліренс і збільшити фракцію антитіл, що повертаються з ранньої ендосоми назад у судинний компартмент, таким чином збільшуючи період напіввиведення порівняно з екулізумабом. Було проведено ряд досліджень, щоб охарактеризувати первинну та вторинну фармакологію препарату ALXN1210 <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>.</p>		

Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 03.06 2025 р.

1) Первинна фармакодинаміка

Вплив pH на зв'язування ALXN1210 з C5 і FcRn

Було перевірено вплив 4 амінокислотних замін на зв'язування in vitro з C5 та FcRn людини (RTR-0003v1.0). Дві амінокислотні заміни в першій та другій ділянці CDR варіабельної частини важкого ланцюга (Y27H і S57H) були введені для того, щоб дестабілізувати зв'язування з C5 у підкисленому середовищі ранньої ендосоми (~ pH 6,0), зберігаючи достатню афінність зв'язування з C5 у судинному компартменті (pH 7,4) для забезпечення повного антагонізму сигнального шляху кінцевого компонента системи комплементу. Введення цих заміщень гістидину мало на меті суттєво послабити антиген-опосередкований кліренс, збільшивши відсоток дисоціації комплексів антитіло-C5 до вмісту вільного антитіла в підкисленому середовищі ранньої ендосоми після піноцитозу. Дві амінокислотні заміни в константній частині важкого ланцюга (M428L та N434S) підвищують афінність ALXN1210 до рецепторів FcRn при значенні pH 6,0 приблизно в 10 разів порівняно з екулізумабом. Передбачається, що ці зміни у зв'язуванні як із C5, так і з FcRn значно послаблять антиген-опосередкований кліренс, посилюючи дисоціацію комплексів антитіло:C5 у підкисленому середовищі ранньої ендосоми після піноцитозу та збільшуючи наявну фракцію антитіла, що повертається з ранньої ендосоми назад у судинний компартмент через рецептори FcRn. Важливо зазначити, що при значенні pH 7,4 ALXN1210 все ще зберігає високу афінність зв'язування з C5, достатню для повного інгібування кінцевого компонента системи комплементу еквівалентно екулізумабу. Прямі порівняння показали, що при насичувальних концентраціях екулізумабу та ALXN1210 забезпечують еквівалентне інгібування кінцевого компонента системи комплементу in vitro (RTR0006v1.0).

Картування епітопів для оцінки перехресної реактивності інших біологічних видів на C5

Були проведені дослідження із картуванням епітопів, щоб підтвердити ділянку зв'язування ALXN1210 із C5 людини та спрогнозувати перехресну реактивність ALXN1210 при застосуванні C5 інших біологічних видів (RTR 0006v1.0). Подібно до екулізумабу, 4 залишки в домені MG7 людського C5 були ідентифіковані як такі, що відіграють важливу роль у зв'язуванні ALXN1210 (K879, K882, R885 і W197); вирівнювання послідовностей білка C5 у десяти різних видів нелюдиноподібних приматів і тринадцяти видів ссавців, які не є приматами, показало, що з 4 ідентифікованих критично важливих залишків саме W917 був унікальним для білка C5 людини (917 — це серин у нелюдському білку C5). Згодом були проведені дослідження зв'язування in vitro та аналізу гемолітичної активності з використанням рекомбінантних варіантів людського C5, що містять заміну серину в залишку W971. Дані досліджень підтвердили, що

Перегляд вірно
Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
02.06 20 25 р.

ALXN1210 не демонструє виявлюваного специфічного зв'язування з рекомбінантним варіантом C5 W917S та не блокує гемоліз *in vitro* у реакціях, що містять варіант W917S. Додаткові дослідження підтвердили, що ALXN1210 не демонструє фармакологічного інгібування комплемент-опосередкованого гемолізу в сироватці крові 4 приматів і 5 видів, які не є приматами. Крім того, отримані результати свідчать про те, що зв'язування ALXN1210 з нелюдським C5 не є достатнім для вивчення токсикології, фармакокінетики (ФК) і фармакодинаміки (ФД) препарату ALXN1210 у доклінічних умовах.

Порівняння ФК/ФД препарату ALXN1210 та екулізумабу в мишей лінії NOD-scid *in vivo*

Підтвердження гіпотези, що ALXN1210 має довший період напіввиведення *in vivo* порівняно з екулізумабом, було отримано в дослідженнях ФК/ФД у лабораторних мишей лінії NOD-scid у присутності людського білка C5 (RTR-0008v1.0). Цей вид був обраний тому, що миші лінії NOD-scid генетично мають дефіцит C5 і не можуть створити імунну реакцію на екзогенні білки через дефіцит адаптивних імунних компартментів. Для моделювання експресії в рівноважному стані та антиген-опосередкованого кліренсу людський білок C5 безперервно вводили мишам протягом усього дослідження. Результати цього дослідження демонструють значно довший період напіввиведення ALXN1210 у досліджуваній моделі ФК у мишей порівняно з екулізумабом у присутності людського C5. Це свідчить про те, що антиген-опосередкований кліренс ALXN1210 був послаблений. Крім того, подовження застосування ALXN1210 відповідало подовженню тривалості ФД ефекту порівняно з екулізумабом.

Переклад вірно

Бакун А.О.

Підпис

Фахівець з регуляторних питань

03.06

20 25 р.

2) Вторинна фармакодинаміка	<p>Оцінка ефекторних функцій Fc-фрагмента ALXN1210 in vitro</p> <p>Подібно до екулізумабу, ALXN 1210 містить химерний Fc-фрагмент імуноглобулінів IgG2–G4 людини, який поєднує стабільні дисульфідні зв'язки IgG2 з безефекторними властивостями IgG4. Щоб оцінити потенційну ефекторну функцію ALXN1210, було проведено прямі вимірювання зв'язування ALXN1210 або екулізумабу з компонентом C1q системи комплементу та з гамма-рецепторами Fc-фрагмента (FcγR). ALXN1210 не продемонстрував виявлюваного зв'язування з C1q, FcγRI, FcγRIIb/c, FcγRIIIa або FcγRIIb, а зв'язування з FcγRIIIa було в 4-8 разів слабшим, ніж у контрольного ізотипу IgG1. Оскільки препарат ALXN1210 має розчинний антиген і слабо зв'язується з ефекторними молекулами, він навряд чи зможе ініціювати комплемент-залежну цитотоксичність (CDC) або антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (ADCC) in vivo.</p>
3) Фармакологія безпеки	<p>Фармакологія безпеки in vitro</p> <p>Фармакологічні дослідження безпеки in vitro не проводились. Як фармакологічна мішень препарату ALXN1210, людський білок C5 функціонує лише поза межами клітин; отже, тестування in vitro з клітинними лініями людини не буде результативним. Крім того, клінічний досвід застосування екулізумабу для довгострокової блокади C5 не показав підвищення ризику впливу на центральну нервову систему (ЦНС), серцево-судинну або дихальну систему.</p> <p>Фармакологія безпеки in vivo</p> <p>Фармакологічні дослідження безпеки in vivo не проводились. Оскільки препарат ALXN1210 є специфічним для людського C5, і не існує інших біологічних видів, які підходять для токсикологічних досліджень, перевірка фармакології безпеки in vivo не буде прогностичним фактором токсичності для людини. Крім того, клінічний досвід застосування екулізумабу для довгострокової блокади C5 не показав підвищення ризику впливу на ЦНС, серцево-судинну або дихальну систему.</p>
4) Фармакодинамічні взаємодії	<p>Дослідження фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися. Препарат ALXN1210 був розроблений на основі екулізумабу та має ту саму єдину мішень, тобто людський білок C5. Інших мішеней дії екулізумабу не виявлено. Крім того, клінічний досвід застосування екулізумабу для довгострокової блокади C5 не показав підвищення ризику впливу на ЦНС, серцево-судинну або дихальну систему.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	<ul style="list-style-type: none"> • На підтримку дослідження 1727-009, яке проводилося без дотримання принципів належної лабораторної практики (GLP), проводили кількісне визначення ALXN 1210 у плазмі крові мавп за допомогою електрохемілюмінесцентного (ECL) імуноаналізу. • На підтримку токсикологічного дослідження 1727-050, яке проводилося з дотриманням принципів GLP, проводили кількісне визначення ALXN 1210 у сироватці крові кролів за допомогою ECL імуноаналізу.

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 03.06. 2025 р.

2) Всмоктування	<p>Фармакокінетику ALXN1210 оцінювали у мавп і кролів після одноразового внутрішньовенного введення (мавпам) або підшкірного введення (кролям). Після однієї 2-годинної в/в інфузії у мавп середні значення \pm стандартні відхилення (СВ) загального кліренсу становили $0,103 \pm 0,0191$ та $0,141 \pm 0,0377$ мл/год/кг, а середній уявний період напіввиведення ($t_{1/2}$) становив $537 \pm 81,7$ та 240 ± 346 годин у групах введення доз 60 та 150 мг/кг відповідно. Середні значення рівноважного об'єму розподілу (V_{ss}) \pm СВ становили $64,3 \pm 7,53$ та $59,7 \pm 22,0$ мл/кг при дозах 60 мг/кг і 150 мг/кг відповідно, що приблизно відповідає об'єму препарату в плазмі у мавп (Davies, 1993). До дня 56 в обох дозових групах спостерігалася наявність антитіл до лікарського засобу (АЛЗ); частота випадків розвитку АЛЗ становила 87,5% (7/8). Розвиток АЛЗ може бути пов'язаний із підвищенням кліренсу та зниженням системної експозиції ALXN1210 у мавп. Після одноразового п/ш введення кролям у дозі 30, 60 або 100 мг/кг системна експозиція ALXN1210 (C_{max} та AUC₀₋₁₆₈год) збільшувалася пропорційно дозі. Спостережуване середнє значення t_{max} коливалося від 48 до 72 годин, що свідчить про повільне всмоктування ALXN1210 з місця ін'єкції. Відмінностей у показниках ФК між тваринами різної статі не було.</p>
3) Розподіл	<p>Дослідження розподілу препарату в тканинах не проводилися через відсутність видів тварин, які фармакологічно реагують на ALXN1210, оскільки ALXN1210 не зв'язується з нелюдським білком С5. Однак середнє значення $V_{ss} \pm$ СВ після одноразової в/в інфузії яванським макакам у дозі 60 мг/кг (дослідження № 1727-009) становило $64,3 \pm 7,53$ мл/кг. Це значення є приблизно еквівалентним загальному об'єму препарату в плазмі у мавп (Davies, 1993), що свідчить про обмежений розподіл поза межами внутрішньосудинного компартменту.</p>
4) і 5) Метаболізм і виведення	<p>Відповідно до настанови S6 Міжнародної конференції з гармонізації (ICH), спеціальне доклінічне дослідження метаболізму ALXN1210 не проводилося.</p> <p>Очікується, що виведення ALXN1210 буде подібним до виведення ендогенних антитіл IgG, що включає рідинно-фазний ендцитоз або опосередкований рецепторами ендцитоз із подальшим внутрішньоклітинним лізосомальним катаболізмом в ендотеліальних клітинах або клітинах ретикулоендотеліальної системи (Lobo, 2004). Зв'язування ALXN1210 з білком С5 із подальшим внутрішньоклітинним поглинанням і катаболізмом є важливим шляхом виведення ALXN1210. При низькій експозиції мішень-опосередкований розподіл препарату (МОРП) також може відігравати певну роль у метаболізмі та виведенні моноклональних антитіл. МОРП — це процес з обмеженим об'ємом або насичуваністю з огляду на фіксовану експресію мішені. Однак, як видно з результатів, отриманих у мишей лінії NOD-scid (модуль 2.6.2; RTR-0008v1.0), антиген-опосередкований кліренс ALXN1210 був ослаблений. Таким чином, ALXN1210 не підлягає МОРП.</p> <p>Значна частина ендцитованого IgG захищена від метаболізму через зв'язування з FcRn (рецептор Брамбелла) з подальшим рН-залежним вивільненням інтактною молекули в позаклітинну рідину. Препарат ALXN1210 був отриманий шляхом введення у важкий ланцюг 4 унікальних замін, які зумовлюють його дисоціацію від С5 та асоціацію з FcRn, що може зумовити тривалий період напіввиведення. Зрештою IgG катаболізуються до малих пептидів та/або амінокислот, що призводить до повторного використання амінокислот для нового</p>

Переклад вірно

Бакун А.О.

Підпис

Фахівець з регуляторних питань


2025 р.

	<p>синтезу білка.</p> <p>Виведення нирками не має значення для IgG, в тому числі для ALXN1210, оскільки розмір його молекули перевищує межу молекулярної маси (>60 кДа) для клубочкової фільтрації (Miebohm, 2012).</p> <p>Не проводилися дослідження ані перетинання плацентарного бар'єра, ані потрапляння препарату в молоко самиць. Проте, оскільки відомо, що імуноглобулінові антитіла здатні долати фетоплацентарний бар'єр через FcRn-опосередкований механізм (Figan, 2001), плід може зазнавати впливу ALXN1210 у разі введення препарату вагітним жінкам. Подібним чином, оскільки імуноглобуліни виділяються в грудне молоко людини, ALXN1210 може потрапляти в грудне молоко матері.</p>
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Доклінічні дослідження фармакокінетичної взаємодії ALXN1210 з іншими лікарськими засобами не проводилися. Шляхи кліренсу терапевтичних білків відрізняються від шляхів кліренсу малих молекул. Останні зазвичай метаболізуються шляхом окиснення ферментами цитохрому P450 та/або кон'югації. Терапевтичні білки не метаболізуються цими шляхами. Тому малоімовірно, що ALXN1210 впливатиме на ФК малих молекул при сумісному застосуванні лікарських засобів. Так само малоімовірно, що сумісне застосування низькомолекулярних препаратів впливатиме на ФК препарату ALXN1210. Цитокіни, наприклад TNF та IL6, можуть пригнічувати експресію цитохрому P450; повідомлялося про міжлікарську взаємодію антицитокінових антитіл із субстратами ферментів цитохрому P450. Препарат ALXN1210 не є ані цитокіном, ані лігандом для цитокіну. Наявні дані щодо безпечності ALXN1210 і довгострокові дані щодо безпечності іншого антитіла до C5 (екулізумабу) не виявили жодних проблем, пов'язаних із міжлікарською взаємодією.</p>
7) Інші фармакокінетичні дослідження	<p>Інших доклінічних фармакокінетичних досліджень препарату ALXN1210 не проводилось.</p>
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження токсичності в разі одноразового введення не проводилися, оскільки препарат призначений для тривалого застосування у людей. Однак у дослідженні 6709-109, 4-тижневому дослідженні з визначення діапазону доз у мишей, яким вводили мишачий сурогат, не було виявлено ознак гострої токсичності у самиць мишей лінії CD-1 при в/в введенні моноклонального антитіла (мАт) BB5.1 один, два або 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів поспіль, щоб забезпечити рівні доз 30, 60 і 90 мг/кг/тиждень відповідно.</p>
2) Токсичність у разі повторних введень	<p>Дослідження токсичності ALXN1210 у разі повторних введень не проводилися, оскільки препарат не виявляє активності проти C5 у нелюдській сироватці, отже, не існує біологічних видів, які підходять для токсикологічних досліджень. Натомість було проведено дослідження токсичності в разі повторних введень на мишах із використанням BB5.1 (мишачого сурогатного антитіла до C5 миші).</p> <p>Було встановлено, що при введенні мАт BB5.1 мишам лінії CD-1 шляхом в/в ін'єкції двічі на тиждень протягом 26 тижнів максимальною дозою, яка не спричиняє видимих шкідливих ефектів (NOAEL), була найвища з протестованих доз — 60 мг/кг/тиждень.</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 02.06.2025 р.

3) Генотоксичність: in vitro	Дослідження генотоксичності ALXN1210 не проводились. У настанові ICH S6 (R1) зазначено, що доклінічні дослідження генотоксичності зазвичай не вважаються доцільними для біотехнологічних препаратів. Антитіла, як правило, не взаємодіють безпосередньо з ДНК, тому навряд чи мають генотоксичний потенціал.
in vivo (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)	Н/З
4) Канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не проводились. У настанові ICH S6 (R1) зазначено, що доклінічні дослідження канцерогенності зазвичай не вважаються доцільними для біотехнологічних препаратів. ALXN1210 не має виявленої активності проти C5 у сироватці крові тварин, які зазвичай використовуються для такого аналізу (миші та щури), а фармакологічний профіль препарату ALXN1210 не демонструє проліферативної активності або активності, подібної до фактора росту. Були проведені доклінічні дослідження з використанням мишачої сурогатної молекули BB5.1, що блокує C5; у цих дослідженнях не спостерігалося особливих ризиків канцерогенності. Крім того, приблизно 15 років клінічного використання екулізумабу з метою тривалої блокади C5 не виявили підвищеного ризику канцерогенності.
Довгострокові дослідження	Н/З
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Н/З



Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 05.06. 2025 р.

Додаткові дослідження	Н/З
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження репродуктивної та онтогенетичної токсичності ALXN1210 не проводилися, оскільки препарат не виявляє активності проти C5 у нелюдській сироватці, отже, не існує біологічних видів, які підходять для токсикологічних досліджень. Натомість було проведено дослідження репродуктивної токсичності на мишах із використанням BB5.1 (мишачого сурогатного антитіла до C5 миші).
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження 6709-104: Фертильність і ранній ембріональний розвиток у мишей (сегмент I) при застосуванні мАт BB5.1 У дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку на мишах (сегмент I) із застосуванням моноклонального антитіла BB5.1, що проводилося з дотриманням принципів GLP, оцінювали побічні ефекти мАт BB5.1 при введенні шляхом в/в ін'єкції самцям і самицям мишей від початку до завершення періоду спарювання (самці) або до ранніх термінів вагітності (самиці). Самці та самиці мишей лінії CrI:CD-1 [®] (ICR) BR були розподілені на 3 групи (по 25 особин кожної статі на групу). Контрольній групі двічі на тиждень вводили трис-буферний фізрозчин 20 мМ, а групі високої дози (група 3) двічі на тиждень вводили мАт BB5.1 у дозі 30 мг/кг (60 мг/кг/тиждень). Групі низької дози (група 2) один раз на тиждень вводили мАт BB5.1 у дозі 30 мг/кг (30 мг/кг/тиждень). За результатами цього дослідження було встановлено, що доза NOAEL щодо токсичності для самців становить 60 мг/кг/тиждень, тоді як максимальна доза без видимих ефектів (NOEL) щодо токсичності у самиць, а також фертильності самців і самиць та ембріофетальної життєздатності становить ≥ 60 мг/кг/тиждень.
Розвиток ембріона та плода	Дослідження 6709-105: Дослідження ембріофетальної токсичності (сегмент II) при застосуванні мАт BB5.1 У дослідженні токсичної дії на внутрішньоутробний розвиток у мишей (сегмент II) при застосуванні мАт BB5.1, яке проводилося з дотриманням принципів GLP, оцінювали материнську та ембріофетальну токсичність і тератогенний потенціал мАт BB5.1 при в/в введенні вагітним мишам протягом періоду органогенезу. Самиці мишей лінії CrI:CD-1 [®] (ICR) BR до спарювання були розподілені на 3 групи (по 25 особин на групу). Контрольній групі та групам високої дози вводили шляхом в/в ін'єкції трис-буферний фізрозчин (0 мг/кг) або мАт BB5.1 у дозі 30 мг/кг (групи 1 і 3 відповідно) у гестаційні дні (ГД) 6, 9, 12 та 15 (0 і 60 мг/кг/тиждень відповідно). Групі низької дози (група 2) вводили мАт BB5.1 у дозі 30 мг/кг у гестаційні дні 6 і 12 (30 мг/кг/тиждень). У групі мишей, які отримували мАт BB5.1 у дозі 60 мг/кг/тиждень, спостерігався один випадок пупкової грижі та 2 випадки дисплазії сітківки у плода (по одному плоду з 2 окремих послідів). У групі мишей, які отримували дозу 30 мг/кг/тиждень, не спостерігалось вад розвитку плода, пов'язаних із застосуванням препарату. Було встановлено, що NOEL для материнської токсичності та ембріофетальної токсичності становить ≥ 60 мг/кг/тиждень, виходячи з результатів, отриманих під час кесаревого розтину при дозі 60 мг/кг/тиждень (найвища з протестованих доз). З огляду на

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
Фахівець з регуляторних питань
02.06.2025 р.

	<p>спостережувані вади розвитку м'яких тканин плода при дозі 60 мг/кг/тиждень, було визначено, що NOEL для ембріофетальної токсичності становить 30 мг/кг/тиждень.</p> <p>Було залучено незалежного консультанта з токсикології для оцінки виявлених вад розвитку в групі застосування дози 60 мг/кг/тиждень. Після критичного аналізу даних звіту та літератури з тератології консультант дійшов висновку, що вади розвитку плода навряд чи пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, враховуючи випадок пупкової грижі, зареєстрований в одній із баз ретроспективних контрольних даних, а також можливість ненавмисного пошкодження тканин під час розтину або обробки. Таким чином, дозою NOAEL для материнської та ембріофетальної токсичності вважалася доза ≥ 60 мг/кг/тиждень.</p>
<p>Пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Дослідження 6709-107: Дослідження пре- та постнатальної токсичності у мишей (сегмент III) при застосуванні мАт BB5.1</p>
<p><i>уважно читати</i></p>	<p>У дослідженні пре- та постнатальної токсичності у мишей (сегмент III) при застосуванні мАт BB5.1, яке проводилося з дотриманням принципів GLP, оцінювали токсичність мАт BB5.1, яке вводили шляхом в/в ін'єкції, на функції материнського організму та розвиток потомства. Самиці мишей лінії CrI:CD-1® (ICR) BR були розподілені на 3 групи (по 37 особин на групу). Контрольна група отримувала трис-буферний фізрозчин 20 мМ, а тваринам із груп низької та високої доз вводили мАт BB5.1 у дозі 30 мг/кг таким чином, щоб отримувана доза становила приблизно 30 і 60 мг/кг/тиждень відповідно. Контрольній групі та групі високої дози (групи 1 і 3 відповідно) дозу препарату вводили в гестаційні дні (ГД) 6, 9, 12, 15 і 18 та в лактаційні дні (ЛД) 2, 6, 9, 12, 15 і 18. Групі низької дози (група 2) дозу препарату вводили в ГД 6, 12 і 18 та ЛД 6, 12 і 18. У самиць покоління FO в кожній дозовій групі брали кров на 14-й день періоду лактації для визначення активності мАт BB5.1 шляхом аналізу гемолізу.</p> <p>Клінічні спостереження, зміни маси тіла, споживання їжі та загальний стан здоров'я контролювали протягом усього дослідження. Відстежували репродуктивну функцію самиць у поколіннях FO та F1. Оцінювали ріст і розвиток потомства покоління F1 протягом періоду лактації та після відлучення від матері. Некропсію проводили у дорослих особин поколінь FO і F1 та у потомства покоління F2 у встановленому порядку. На 14-й день періоду лактації брали зразки крові для визначення гемолітичної активності. У групах застосування активного препарату середні рівні були лише трохи нижчими.</p> <p>Випадків смерті або клінічних спостережень, пов'язаних із застосуванням досліджуваної речовини, не було. Застосування мАт BB5.1 не впливало на масу тіла протягом періодів вагітності й лактації, а також на споживання їжі в період вагітності. Особливих результатів некропсії, пов'язаних із застосуванням досліджуваної речовини, не було. Дані про природні пологи та потомство від особин покоління F1 були без особливостей. Показники виживаності та середні значення для всіх показників дозрівання були подібними в усіх групах. Застосування мАт BB5.1 не впливало на дослідницьку активність, навчання та пам'ять потомства покоління F1. Протягом фази дозрівання випадків смерті або клінічних спостережень, пов'язаних із застосуванням досліджуваної речовини, не було. Застосування мАт BB5.1 не впливало на масу тіла або набір маси тіла у самців (фаза дозрівання) та самиць (фази дозрівання та вагітності) покоління F1, а також на загальну репродуктивну функцію тварин покоління F1. Було</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 03.06 2015 р.

	<p>встановлено, що NOEL для материнської токсичності, а також для розвитку і репродуктивної функції тварин покоління F1 аж до народження потомства покоління F2 становить ≥ 60 мг/кг/тиждень.</p>
6) Місцева переносимість	<p>Дослідження місцевої переносимості при застосуванні лікарської форми ALXN1210 для в/в введення не проводились. Тим не менше, під час ФК дослідження з одноразовим в/в введенням ALXN1210 яванським макакам побічних реакцій у місці ін'єкції не спостерігалось. Крім того, місцеву переносимість оцінювали під час дослідження токсичності для мишей у разі повторних введень BB5.1, що являє собою мишаче сурогатне антитіло (розділ 3). Побічних реакцій у місці ін'єкції не спостерігалось ані макроскопічно, ані при гістопатологічному аналізі.</p> <p>Дослідження проводилося з дотриманням принципів GLP із метою оцінки гострого та субхронічного подразнення після підшкірного введення ALXN1210 у новій лікарській формі, потенційно придатній для п/ш введення в майбутньому клінічному дослідженні. Досліджуваний препарат застосовували у вищій концентрації (100 мг/мл) та з іншими допоміжними речовинами, ніж у поточній лікарській формі для в/в введення (10 мг/мл), яка досліджується у випробуваннях за участю людей. Препарат для п/ш введення вводили новозеландським білим кролям у дозах 0, 30, 60 або 100 мг/кг. Дослідження складалося з 2 етапів: етапу одноразового введення (етап А), на якому кролям вводили препарат у день 1, а некропсію проводили в день 2 або день 15, та етапу повторних введень (етап В), на якому кролям вводили препарат у дні 1 і 8, а тваринам, що вижили, проводили некропсію в день 24 або 25. Планувалося на етапі В вводити препарат раз на тиждень протягом 4 тижнів, але його застосування було припинено після дня 8 у зв'язку з появою клінічних ознак.</p> <p>Одноразова п/ш ін'єкція ALXN1210 добре переносилася кролями, без ознак місцевої реакції. Повторні п/ш ін'єкції ALXN1210 спричиняли у кролів тяжку імунологічну реакцію, що вказує на системну реакцію гіперчутливості III типу, яка утворюється в імунному комплексі. Імунологічні реакції часто виникають у тварин, яким вводять людські білки. Системна імунна відповідь на людські білки у кролів та інших біологічних видів зазвичай не вважається прогностичним фактором ризику імуногенності у людей. Тому результати повторних введень препарату в цьому дослідженні не вважаються релевантними для оцінки безпечності ALXN1210 для людей.</p>
7) Додаткові дослідження токсичності:	
Антигенність (утворення антитіл)	Н/З
Імунотоксичність	Н/З
Дослідження механізмів дії	Н/З
Лікарська залежність	Н/З
Токсичність метаболітів	Н/З
Токсичність домішок	Н/З

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 02.08. 2025 р.

Інше	Дослідження тканинної перехресної реактивності проводили з використанням флуоресцентно міченого ALXN1210 на здорових тканинах людини (дослідження 20039106) та на здорових тканинах яванського макака (дослідження 20039107). У підсумку зазначається, що в тканинах людини не спостерігалось специфічної перехресної реактивності міченого флуоресцентним ізотопом ALXN1210, яка б дала підстави очікувати токсичної дії, пов'язаної із застосуванням препарату. У тканинах мавп фарбування флуоресцентно міченим ALXN1210 було загалом менш інтенсивним і спостерігалось рідше, ніж у тканинах людини. Оскільки було продемонстровано, що ALXN1210 є специфічним для людського C5 (і не виявляє перехресної реактивності з C5 нелюдиноподібних приматів), імовірно, що обмежене зв'язування, яке спостерігалось в тканинах мавпи, було зумовлене неспецифічним зв'язуванням з неідентифікованим перехресно-реактивним матеріалом.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Препарат ALXN1210 є похідним екулізумабу, який забезпечує негайне та повне інгібування C5, тим самим блокуючи сигнальний шлях кінцевого компонента системи комплементу. Цільові заміни 4 амінокислот у препараті ALXN1210 були зроблені для того, щоб забезпечити подовження періоду напіввиведення порівняно з екулізумабом за допомогою 2 різних механізмів: зниження антиген-опосередкованого кліренсу та підвищення ефективності FcRn-опосередкованого антитіла, зі збереженням здатності повністю інгібувати активність кінцевого компонента системи комплементу у фізіологічних умовах. Довший період напіввиведення ALXN1210 порівняно з екулізумабом дозволив збільшити інтервали між введенням препарату в клінічних умовах. Препарат ALXN1210 та екулізумаб мають спільні критично важливі ділянки зв'язування з C5 людини, які включають специфічний для людини залишок амінокислоти (W916). Як наслідок, очікується, що ані ALXN1210, ані екулізумаб не будуть зв'язуватися з нелюдським C5 і не виявлятимуть активності <i>in vitro</i> при аналізі будь-якої нелюдської сироватки крові. Відсутність перехресної реактивності обмежує доклінічну оцінку ALXN1210 <i>in vivo</i>. Проте деякі доклінічні дослідження <i>in vivo</i> були проведені на мишачій моделі антиген-опосередкованого кліренсу в присутності C5 людини. Ці доклінічні дослідження проводилися без дотримання принципів GLP на мишах лінії NOD-scid, які генетично мають дефіцит C5 і не можуть створити імунну відповідь проти екзогенних білків. Людський білок C5 вводили протягом усього експерименту для моделювання рівноважної експресії C5 та антиген-опосередкованого кліренсу антитіла. Результати досліджень показали, що в цій мишачій ФК моделі препарат ALXN1210 має значно довший період напіввиведення та тривалість активності порівняно з екулізумабом. Це підтверджує гіпотезу, що амінокислотні заміни, введені в CDR-ділянках ALXN1210, забезпечать довший період напіввиведення у людей порівняно з екулізумабом. У додатковому дослідженні ФД <i>in vitro</i> оцінювали потенційні ефекторні функції Fc-фракції ALXN1210, яка містить химерний Fc-фрагмент IgG2-G4 людини. Подібно до екулізумабу, ALXN1210 не продемонстрував виявлюваного зв'язування з C1q, FcγRI, FcγRIIb/c, FcγRIIIa або FcγRIIb, а афінність до FcγRIIa була приблизно в 4 рази слабшою, ніж у контрольного ізотипу IgG1. Результати свідчать про те, що FcγR та C1q за відсутності зв'язування ALXN1210 не можуть опосередковувати ADCC або CDC відповідно. При одноразовому в/в введенні яванським макакам (без дотримання принципів GLP) середнє геометричне значення Cmax та AUC∞ зростало зі збільшенням дози. Нормалізовані за дозою середні</p>

Переклад вірно

Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 02.06 2013 р.

геометричні значення S_{max} були подібними при застосуванні доз 60 і 150 мг/кг. Це свідчить про те, що зі збільшенням дози S_{max} підвищується пропорційно дозі. Проте, нормалізовані за дозою середні геометричні значення AUC_{∞} були різними в різних дозових групах; різниця, ймовірно, була пов'язана з САНА-опосередкованим підвищенням кліренсу ALXN1210 у групі застосування дози 150 мг/кг. Препарат ALXN1210 є імуногенним для мавп, причому частота розвитку АЛЗ при застосуванні досліджуваних доз коливалася від 75% до 100%. Після одноразового п/ш введення новозеландським білим кролям (із дотриманням принципів GLP) середні значення S_{max} та $AUC_{0-168 год}$ збільшувалися пропорційно дозі. Спостережуване середнє значення t_{max} коливалася від 48 до 72 годин, що свідчить про повільне всмоктування ALXN1210 з місця ін'єкції. Відмінностей у показниках ФК між тваринами різної статі не було. Препарат ALXN1210 є імуногенним для кролів, причому частота розвитку АЛЗ при застосуванні досліджуваних доз коливалася від 83% до 100%. Відповідно до настанови ICH S6 (R1), дослідження метаболізму біотехнологічних фармацевтичних препаратів зазвичай не проводяться, оскільки метаболічні шляхи загалом зрозумілі. Очікується, що ALXN1210, подібно до інших гуманізованих моноклональних антитіл, виводитиметься шляхом катаболізму до пептидних фрагментів та амінокислот. У рамках загальної оцінки безпеки були проведені дослідження тканинної перехресної реактивності з дотриманням принципів GLP, у яких використовували стандартний набір тканин людини та яванського макака. Результати цих досліджень узгоджувалися з відсутністю перехресної реактивності у нелюдиноподібних приматів і продемонстрували модель зв'язування ALXN1210 у людини. Щоб вивчити потенційну токсичність при тривалому інгібуванні C5 та оцінити вплив такого інгібування на репродуктивну функцію, було проведено 26-тижневе дослідження токсичності в разі повторних введень у мишей, а також дослідження сегментів I, II та III з оцінки репродуктивної функції у мишей. У дослідженнях використовували мишаче сурогатне антитіло BB5.1, яке вводили внутрішньовенно. Подібно до ALXN1210, сурогатне антитіло BB5.1 зв'язується безпосередньо з C5 та запобігає його розщепленню, тим самим пригнічуючи утворення як C5a, так і C5b-9 у мишей (Wang, 1996; Wang, Rollins, Madri and Matis, 1995). У цих дослідженнях не було зареєстровано побічних ефектів при дозах, які блокують C5 на тривалий період часу. Крім того, в дослідженні місцевої переносимості у кролів при п/ш введенні ALXN1210 використовували лікарську форму для підшкірного введення у високій концентрації. При одноразовому підшкірному введенні ALXN1210 місцевих побічних реакцій не спостерігалось, однак при повторних п/ш введеннях у кролів відзначалися тяжкі побічні реакції, пов'язані з імунною відповіддю (внаслідок утворення кролячих антитіл до лікарського засобу для людини), які не вважаються релевантними для оцінки безпечності ALXN1210 для людини. У підсумку слід зазначити, що профіль безпеки BB5.1 у мишей дає підстави припустити, що блокування C5 не спричинить суттєвих побічних реакцій у людей.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Джинг Поуп (Jing Pope)

(ПІБ)

Переклад вірно
 Бакун А.О. _____ Підпис
 Фахівець з регуляторних питань
 03.06.2025 р.