

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):	SAPHNELO (INN: Anifrolumab)
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) <i>Other medicinal product</i> <i>New active substance</i>
2) studies conducted	■ yes no if no, please justify
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	<p>The equilibrium dissociation constant (K_D) of anifrolumab-fnia with IFNAR1 expressed on human and cynomolgus monkey PBMCs was determined using by a direct saturation binding assay. The K_D for human IFNAR1 was 0.29 ± 0.29 nM and for cynomolgus monkey IFNAR1 was very similar at 0.65 ± 0.74 nM. The binding epitope was mapped to the IFNAR1 subdomain 3 and residues 276-279 (YLLR) were determined to be critical for anifrolumab-fnia binding.</p> <p>Anifrolumab-fnia competitively inhibited 125I-IFN-α2a binding to IFNAR expressing Daudi cells with an IC_{50} of 0.14 nM. Consistent with the blockade of ligand-induced IFNAR1/2 complex formation, anifrolumab-fnia inhibited downstream STAT1/2 phosphorylation, and the formation of a transcription activation complex that binds IFN-stimulated response elements (ISRE) in the promoters of type I IFN inducible genes. Anifrolumab-fnia potently inhibited recombinant cynomolgus type I IFN induced ISRE activity in monkey COS cells but failed to inhibit murine type I IFN induced ISRE activity in murine MLE-12. These data provide further justification for the selection of cynomolgus monkey (and not rodent) as the pharmacologically relevant toxicology model for nonclinical safety assessment. Anifrolumab-fnia did not exhibit ADCC nor CDC activity.</p>

2) Secondary pharmacodynamics	No formal secondary pharmacodynamic studies have been conducted with anifrolumab-fnia. Please refer to the Safety Pharmacology Section.
3) Safety pharmacology	The safety pharmacology of anifrolumab was evaluated in the single and repeat-dose SC and IV toxicity studies in cynomolgus monkeys (see Module 2.6.6). There were no anifrolumab-fnia-related findings in assessments of the central nervous (clinical observations of behavior), respiratory (rate), renal (urinalysis), and cardiovascular systems (assessment of heart rate, electrocardiogram, and blood pressure) were conducted. Additionally, microscopic pathology examinations in these studies did not show any anifrolumab-fnia-related adverse effects for key vital organs. In conclusion, there were no anifrolumab-fnia-related adverse findings in any of the safety pharmacologic parameters assessed in any non-clinical safety study.
4) Pharmacodynamic interactions	No pharmacodynamic drug interaction studies were performed.
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	Anifrolumab-fnia was quantified in cynomolgus monkey serum using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method (see Report CVTR-0022). The assay's lower limit of quantitation was 3.125 µg/ml and the upper limit of quantitation was 100.00 µg/ml.
2) Absorption	The absorption of anifrolumab following SC administration of a 5 mg/kg dose was evaluated in cynomolgus monkeys (see Report 7140-142) and at 15 mg/kg and 60 mg/kg (see Report 7140-129). Peak concentrations were reached in approximately 2 days and the bioavailability was about 79% compared to IV administration.
3) Distribution	No specific in vitro or in vivo tissue distribution studies with anifrolumab-fnia have been conducted as it is an IgG, and the distribution of tezepelumab is likely restricted to the extracellular fluid (Ryman and Meibohm 2017).
4) Metabolism	No in vitro or in vivo metabolism studies with anifrolumab-fnia have been conducted. Anifrolumab-fnia is a monoclonal antibody and therefore its expected metabolism is degradation to small peptides and amino acids. No active metabolite is expected for anifrolumab-fnia.
5) Excretion	Excretion studies with anifrolumab-fnia have not been conducted. Anifrolumab-fnia is a monoclonal antibody and therefore its expected

	<p>elimination is through the intrinsic clearance by the reticuloendothelial system in the same way as that for an endogenous IgG. No renal excretion is expected for anifrolumab-fnia since the molecular weight is higher than the glomerular filtration threshold. The concentration of anifrolumab-fnia in milk was generally low compared to serum levels of infants at the same time points in cynomolgus monkey indicating limited excretion via milk in lactating cynomolgus monkey.</p>
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	<p>No anifrolumab-fnia-related pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted. With respect to modulation of metabolism by concomitant medications, pharmacokinetic drug interactions are not anticipated because of minimal involvement of CYP enzymes in the metabolism of anifrolumab-fnia.</p>
7) Other Pharmacokinetic Studies	<p>Other pharmacokinetic studies with anifrolumab-fnia have not been conducted.</p>
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	<p>Acute toxic effects of anifrolumab-fnia were evaluated in three single-dose toxicity studies. There were no signs of IV anifrolumab-fnia acute toxicity at doses up to 100 mg/kg.</p>
2) Repeat-Dose Toxicity	<p>A 4-Week Repeat Intravenous Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys, with TK and Immunogenicity Evaluation, followed by a 7-Week Recovery Period (Study SNBL.263.01; GLP)</p> <p>A GLP, 4-week repeat dose toxicity study (Report SNBL.263.01) with 4 weekly anifrolumab IV infusions (Study Days 1, 8, 15, and 22) at 0, 0.5, 5, or 30 mg/kg was conducted in cynomolgus monkeys. Three animals per gender per group were necropsied on Day 29 (3/gender/group) with remaining animals (3/gender/group) necropsied on Day 71 after an additional 7 weeks of dose-free observation. A test article-related increase in the occurrence of dry feces was noted for animals in the 5 and 30 mg/kg dose groups during the first 9 days of study (Day 10) compared to controls and 0.5 mg/kg animals. Because this change was transient, not associated with any additional clinical signs, and resolved without treatment prior to completion of dosing, it was not considered to be adverse. Additionally, similar dry feces findings were not noted in other repeat dose anifrolumab studies. The NOAEL in this study was 30</p>

	<p>mg/kg/dose, the highest dose tested, which resulted in a mean AUC_{0-7d} of 11,100 µg·d/mL and a mean C_{max} of 2,640 µg/mL.</p> <p>A 9-Month (39-Week) Repeat Subcutaneous Injection and Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunogenicity Study with MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys with a 12-Week Recovery Period (Study 7140-129; GLP)</p> <p>A 9-month (39-week) repeated-dose toxicity study was conducted in cynomolgus monkeys following weekly IV infusion (0, 5, or 50 mg/kg/week) or SC injection (0, 15, or 60 mg/kg/week) for 39 weeks. Focal arteritis was observed in small- and medium-sized arteries of several organs in 5 of the 24 male animals that received anifrolumab, but it was not evident in male control animals or in female animals regardless of treatment group. Findings were less pronounced and generally less widespread in the recovery necropsy animals following a 13-week dose-free period when compared to animals necropsied at the end of the dosing phase. The NOAEL for females is at least 50 mg/kg IV and 60 mg/kg SC, the highest doses tested. The arteritis finding in male animals may be a consequence of species-specific immunogenicity, and its relevance to human safety is unknown (Chamanza et al 2006). However, a possibility of other factors than production of antibodies to anifrolumab cannot be ruled out. Based on the arterial inflammation observed, the NOAEL for males is less than 5 mg/kg IV and 15 mg/kg SC. If the observed arteritis is not factored into the NOAEL determination, the NOAEL of anifrolumab for males is at least 50 mg/kg IV and 60 mg/kg SC, the highest doses tested. Since non-SLE vasculitis has not been a clinical safety finding attributed to anifrolumab in the completed clinical studies to date, and since anifrolumab has not been nearly as immunogenic in humans as it has been in monkeys (based on immunogenicity rates and relative titers), AstraZeneca proposes using the IV NOAEL from this study when the observed arteritis is not factored into consideration (50 mg/kg) for safety margin calculations in relation to the maximum recommended human dose (MRHD).</p>
3) Genotoxicity: in vitro in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	According to the current guidelines on the preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals (ICH S6 R1 [ICH, 2011]), the range and type of standard studies evaluating genotoxicity routinely conducted for pharmaceuticals are not applicable for biotechnology-derived pharmaceuticals such as anifrolumab-fnia. Therefore, no studies evaluating the genotoxic or mutagenic potential of anifrolumab-fnia have been conducted.

	<p>Anifrolumab-fnia is a large protein molecule that is not expected to cross the nuclear or mitochondrial membrane and to interact directly with DNA or other chromosomal material inside the nucleus.</p> <p>Anifrolumab-fnia is a human mAb composed entirely of naturally occurring amino acids and contains no inorganic or synthetic organic linkers or other non-protein portions. Thus, it is highly unlikely that anifrolumab-fnia would react directly with DNA or other chromosomal material.</p>
4) Carcinogenicity:	
Long-term studies	The repeat IV or SC dose non-clinical studies of up to 39 weeks dose
Short- or medium-term studies	<p>length, anifrolumab-fnia showed no evidence of proliferative or pre-neoplastic effects in cynomolgus monkeys. Anifrolumab-fnia does not bind to murine IFNAR1 and does not inhibit the biological activity of murine IFN-α, thus precluding a direct evaluation of anifrolumab-fnia carcinogenic risk in a 2-year rodent bioassay. As well, cynomolgus monkey is not generally considered a suitable model for in vivo carcinogenicity assessment. since direct anifrolumab-fnia in vivo carcinogenicity assessment is not feasible, alternative in vivo options (including alternative reagents) were considered and a weight of evidence risk assessment was initiated based on review of available literature. AstraZeneca considers the existing literature from studies with IFNAR1- and IFNAR2-deficient mice and mice administered IFN α/β and anti-IFN-α/β antibodies, including the MAR1-5A3 antibody (representing the available models to AstraZeneca for anifrolumab-fnia carcinogenicity risk assessment) to characterize carcinogenic potential of IFNAR1 blockade in rodents (these models generally demonstrated that IFNAR blockade increased carcinogenic potential in rodents). Performance of additional in vivo studies with these models and reagents were considered unlikely to significantly impact the conclusions of current experimental results. In this case potential risk can be best mitigated by continued monitoring for development of malignancies in clinical studies, and in product labelling and risk management practices without performing additional in vivo studies in animal models (ICH S6 (R1), 2011).</p>
Additional studies	
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	
Fertility and early embryonic development	Assessment of indirect male fertility endpoints (semen analysis consisting of motility, count and morphology assessments and spermatogenesis staging), organ weights (pituitary gland, prostate,

seminal vesicles, testis, epididymis), macroscopic and histopathology (prostate, seminal vesicles, epididymis, testis) and mammary gland were conducted in sexually mature cynomolgus monkeys during the GLP 9-month (39-week) repeat dose study (see Report 7140-129) with weekly IV infusion (0, 5, or 50 mg/kg) or SC injection (0, 15, or 60 mg/kg). No statistically significant or biologically meaningful differences were noted for any sperm evaluation parameter at any time point (ejaculate or necropsy). There were histopathologic testicular findings in 2 anifrolumab-fnia-treated males. At the end of dosing phase necropsy (Day 277, 3 days after the last dose on Day 274), the left testis from one 60 mg/kg SC male had marked seminiferous tubule degeneration. The right testis, however, had only slight atrophy/degeneration, so the severity of the change was not consistent between these 2 paired organs that receive similar blood supply. The seminiferous tubular epithelium degeneration in the left testis was ongoing, as tubules were with various degrees of exfoliation and loss of tubular epithelial cells. No one specific cell type or specific stage of maturation was affected. Semen was collected via electro-ejaculation at two occasions pre-study, Weeks 6 and 20, and approximately one week prior to terminal (dosing phase) sacrifice and approximately one month prior to recovery sacrifice. Sperm samples were also collected at terminal and recovery necropsies for motility, count, and morphological analyses. Though this animal also exhibited a reduction in the number of sperm and 0% motile sperm at the terminal sacrifice, compared to the control animals at this collection, the sperm numbers and motility measured in semen samples before sacrifice for this animal (137.5 million/mL, 43.3%) and for the 60/mg/kg/week SC dose group (129.4 million/mL, 23.1%) were both higher than those for the control group (mean: 101.1 million/mL, 14.2%). It is worth noting that this animal did not have enough sperm present in the sample to evaluate motility at either of the two pre-dose timepoints. This variability extended into the dosing phase with motility values of 13.2% at Week 6, 84.6% at Week 20, and 43.3% at the terminal ejaculate collection. Similarly, total concentration (million/mL) in ejaculate for this animal varied considerably with the two pre-dose values of 1.8 and 14.6. In the dosing phase, this variability continued with values of 1.6 at Week 6, 379.9 at Week 20, and 137.5 at the terminal ejaculate collection. Given the pre-dose ejaculate variability, the inconsistent microscopic findings between left and right testis, and the lack of similar findings at this timepoint in the 50-mg/kg/dose IV male with a higher mean C_{max} and slightly higher AUC_{0-7d} , this finding was not considered treatment related (this animal also had no detected anti-anifrolumab

antibodies, and a toxicokinetics profile consistent with other animals in the dose group).

At the end of recovery phase necropsy on Day 360, one 50 mg/kg/week IV animal had a mild depletion of the germ cells involving the pachytene spermatocytes in Stages VII through XII, which resulted in decreased numbers of spermatids in Stages I through VI. Though the Day 323 (one month into the dose free recovery phase) ejaculate revealed no sperm in the motility sample and heavy debris that was no longer evident at the Day 360 recovery necropsy time point, it is worth noting that this animal had variable ejaculate results throughout the study, including no sperm present in 1 of the 2 pre-study ejaculate samples (ie, prior to any anifrolumab exposure), and had normal sperm motility at the Week 20 and terminal necropsy ejaculate time points during the dosing phase. The timing in relation to active dosing and pharmacology argues against the testis pathology resulting from a direct effect of anifrolumab in this 50 mg/kg IV male at the recovery necropsy (this animal also had no detected anti-anifrolumab antibodies, and a toxicokinetics profile consistent with other animals in the dose group). A lack of direct anifrolumab effect is further supported by the right testis from this animal being histologically normal (ie, a unilateral effect). In mice, type I interferons and interferon induced proteins have been shown to be highly expressed in testis (somatic cells, but not germ cells) in response to viral stimulus (Dejucq et al 1995, Dejucq et al 1997, Dejucq et al 1998, Melaine et al 2003, Starace et al 2008). Preliminary studies in transgenic mice with type I IFNs overexpression were complicated by aspects of the study designs (Hekman et al 1988, Iwakura et al 1988); reviewed in (Satie et al 2011), however, more recent studies in transgenic mice overexpressing IFN- β in the testis (Satie et al 2011) showed that the prolonged activation of type I IFN receptors can severely disrupt spermatogenesis, leading to sterility. This was also associated with an approximately 50% reduction in testis weight compared to control and seminiferous tubule atrophy due to spermatogenesis disruption (testis weight was unaffected by anifrolumab administration in the 9-month, 39-week study). Hypofertility and reduced epididymal sperm count occurred approximately 3 weeks after IFN levels began increasing (post-natal Day 20) and led to sterility within 40 days (post-natal Day 60). When mice that overexpress IFN- β in the testis are also rendered deficient for IFNAR1, testicular integrity and fertility are maintained. Effects on spermatogenesis and sterility are not clearly evident in Type I IFN receptor deficient mice. According to Müller and colleagues: "The IFN α /bR o/o mice were obtained with

a Mendelian frequency, proved fertile, and had no apparent phenotypic anomalies by 6 months of age.” (Muller et al 1994). According to Hwang and colleagues: “Male and female IFNAR1 $-/-$ mice were fertile and produced normal-size litters (data not shown). Thus, despite earlier proposals that type I IFNs may be important in reproduction and development, there is no evidence of developmental anomalies in the IFNAR1 $-/-$ mice, nor are there gross macroscopic or microscopic abnormalities in organs of adult mice up to 6 months of age” (Hwang et al 1995).

Studies in rats have provided contradictory data with some showing that that intraperitoneal IFN-a injections can induce impaired spermatogenesis (Ulusoy et al 2004), whereas daily subcutaneous IFN-a administration to nude rats for 3 months (Hibi et al 1997) improved testicular spermatogenesis and increased the epididymal sperm concentration. In humans, high levels of IFN-a have been detected in the semen of infertile men (Fujisawa et al 1998) and administration of IFN-a to infertile men may restore spermatogenesis (Yamamoto and Miyake 1994). Administration of IFN-a2b is being used to treat infertility in men from mumps orchitis, but the effectiveness of this treatment does not appear to be completely established (Erpenbach 1991, Pal 2013, Yapanoglu et al 2010, Yenyol et al 2000).

In summary, in the 9-month (39-week) repeat-dose toxicity study with anifrolumab in sexually mature cynomolgus monkeys there were testicular findings noted for two anifrolumab-treated males. Associated data for the two males argues against these testicular findings being attributable to anifrolumab. This is consistent with available type I IFN literature that appears suggestive that over-expression (not neutralization) of type I IFN could impair spermatogenesis.

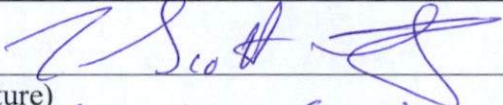
Female fertility assessments in the 9-Month (39 Week) Repeated-Dose Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (Study 7140-129; GLP) Assessment of indirect female fertility endpoints [menses cycle, organ weights (pituitary gland, ovaries and uterus), macroscopic and histopathology (pituitary gland, ovaries, uterus, cervix, vagina, and mammary gland)] were conducted in sexually mature cynomolgus monkeys during the GLP 9-month (39-week) repeat dose study (see Report 7140-129) with weekly IV infusion (0, 5, or 50 mg/kg) or SC injection (0, 15, or 60 mg/kg). No anifrolumab-fnia-related effect on menstruation was evident. There were no anifrolumab-fnia-related changes in organ weights or macroscopic and microscopic pathology.

Embryotoxicity	No development toxicity studies with anifrolumab-fnia were conducted to evaluate early embryonic development to implantation as it is not practical to do mating studies in cynomolgus monkeys.
Prenatal and postnatal toxicity	<p>Pre- and Post-natal Development Study with Intravenous Anifrolumab in Cynomolgus Monkeys (Study SNBL.263.11; GLP)</p> <p>A GLP, pre- and post-natal development study (Report SNBL.263.11) was conducted in cynomolgus monkeys following IV administration of anifrolumab. In this study, pregnant cynomolgus monkeys (16-17/group) received every other week IV infusions of 0 (vehicle control), 30, or 60 mg/kg anifrolumab from GD20 through approximately LD28 (3 doses during the lactation period). The number of animals per group was intended to be sufficient to allow meaningful interpretation of the data (ICH S6 (R1), 2011, Note 5) (Jarvis et al 2010). There were no anifrolumab-fnia-related adverse effects (maternal, fetal, or infant) identified at the dose levels tested. Exposure to anifrolumab-fnia did not have an abortifacient effect because the incidence of embryo-fetal losses remained unaffected. In addition, the number of stillbirths was comparable to the control group and the testing facility's historical incidence data, and the growth and development of the infants were within normal limits for infant cynomolgus monkeys, including immune assessments (keyhole limpet hemocyanin [KLH] immunization immunoglobulin M [IgM] and immunoglobulin G [IgG] titer values, peripheral blood immunophenotyping, hematology analyses, and lymphoid organ histopathology [spleen, thymus, and lymph nodes]). The NOAEL was 60 mg/kg, the highest dose tested.</p>
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	Studies in juvenile animals were not conducted. In the completed toxicology studies, the toxicology of anifrolumab-fnia was assessed in animals ranging from 0 to ~6 months and 3 to 7 years of age (repeat-dose studies), which correspond approximately to human ages 0 to 2 and 12 to 21+ years, respectively. No toxicity directly attributed to anifrolumab-fnia was observed in any study and no age-related differences in the toxicity profile were observed.
6) Local Tolerance	Local tolerance was assessed by clinical (dermal Draize scoring), macroscopic, and histopathology examinations of anifrolumab-fnia infusion/injection sites during the single (Report 7140-142) and repeat dose toxicity studies (Reports SNBL.263.01 and Study 7140-129). No anifrolumab-fnia-related adverse changes were observed at the infusion/injection sites.

7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	As per ICH S6(R1), ICH S8 (Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals), and guidance for industry (The non-clinical Safety Evaluation of the Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics; June 2023), no stand-alone assessments of antigenicity/immunogenicity have been conducted with anifrolumab-fnia. These end points have instead been evaluated as part of the repeat dose toxicity studies. As expected for a human protein, ADA (immunogenicity) developed in several animals during the dosing and/or treatment-free phase. The formation of ADA did not interfere with the anifrolumab-fnia toxicological evaluation in this study as pharmacodynamically active anifrolumab-fnia serum levels were maintained throughout the studies.
Immunotoxicity	In the nonclinical studies, immune assessments (immunophenotyping [activated T cells, populations of NK cells, B cells, Th cells, and regulatory T cells and co-expression of 2 Fc receptors on both monocytes and lymphocytes], hematologic analyses, and pathologic examinations of immune tissues) in animals administered anifrolumab-fnia up to 39-weeks dosing duration showed no test article related adverse effects on the immune system. Similarly, there were no anifrolumab-fnia related adverse findings on the T-cell dependent antigen response (anti-KLH antibodies) in cynomolgus monkeys.
Mechanistic studies	Mechanistic studies were not conducted.
Dependence	Dependence studies have not been conducted with anifrolumab-fnia because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies or in clinical trials.
Metabolites toxicity	Anifrolumab-fnia is a monoclonal antibody and therefore its expected metabolism is degradation to small peptides and amino acids; therefore, no metabolites toxicity studies were conducted.
Impurities toxicity	There were no impurities of concern that necessitated impurities toxicity studies.
Other	Anifrolumab-fnia was evaluated for its potential to bind off-target tissues or receptors. Anifrolumab-fnia is a fully human monoclonal antibody, and thus a tissue cross-reactivity study was conducted using panels of normal tissues for monkey and human as recommended in the FDA guideline "Points to Consider in the Manufacture and

	<p>Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use” (FDA Guidance, 1997).</p> <p>The cross-reactivity of the Alexa-Fluor-conjugated form of Anifrolumab-fnia (MEDI-546-Alexa488) was evaluated in a GLP tissue cross-reactivity study at concentrations of 2 µg/mL and 10 µg/mL using cryosections of normal human and cynomolgus monkey tissues (Reports IM1595 and IM1596). In the human tissue cross-reactivity study, anifrolumab-fnia-specific staining was present in epithelium, endothelium, mesothelium, mononuclear cells, and spindloid/dendritic cells throughout the human tissue panel examined. Anifrolumab-fnia also stained myenteric plexi in the gastrointestinal tract, glomerular tuft cells in the kidney, granulosa cells in the ovary, beta cells in the pancreas, chief cells of the parathyroid, endocrine cells and pituicytes in the pituitary, decidual cells in the placenta, and spermatogenic cells in the testis. The distribution of anifrolumab-fnia-specific staining on the panel of human tissues was consistent with published reports of widespread expression of IFNAR in tissues (de Weerd et al 2007). In the cynomolgus monkey study, anifrolumab-fnia-specific staining was present in epithelium, endothelium, mesothelium, mononuclear cells, spindloid/dendritic cells, and intravascular and leaked proteinic material (serum) throughout the cynomolgus monkey tissue panel examined. Anifrolumab-fnia also stained myenteric plexi in the gastrointestinal tract, Meissner’s plexi in the esophagus, glomerular tuft cells in the kidney, granulosa cells in the ovary, beta cells in the pancreas, chief cells of the parathyroid, endocrine cells and pituicytes in the pituitary, decidual cells in the placenta, and spermatogenic cells in the testis. The observed anifrolumab-fnia staining of human and cynomolgus monkey tissues is consistent with published reports of widespread expression of IFNAR in tissues, and further supported the cynomolgus monkey as a relevant toxicology model.</p>
<p>5. Preclinical study conclusions</p>	<p>In conclusion, consistent with ICH S6 (R1) guidance, the AstraZeneca has conducted adequate anifrolumab-fnia nonclinical safety studies in cynomolgus monkeys are appropriate to support a marketing authorization for anifrolumab-fnia at the recommended dose, route, and schedule of treatment of the proposed indication. These nonclinical safety data further provide adequate margins of exposure between the observed 39-week repeat dose study IV NOAEL (50 mg/kg; NOAEL not taking arteritis into account), the pre- and post-natal development study IV NOAEL (60 mg/kg), and the MRHD of 300 mg IV every 4 weeks. Safety margins were calculated using the observed steady state exposure at the NOAEL</p>

(for the 39-week study and the pre- and post-natal development study) to exposure values at the MRHD at Week 48 to 52, predicted from the clinical population pharmacokinetic model (refer to Anifrolumab Population PK report, Module 5.3.3.5), accounting for differences in dosing frequency between animals and humans. Since type I IFN gene signature test status was identified as a covariate on clearance, the exposure at the MRHD for both type I IFN gene signature test high and type I IFN gene signature test low were considered. The most conservative approach (based on exposure at MRHD in IFN gene signature test low subjects) results in margins of approximately 58 for AUC and 33 for C_{max} for the 39-week study, and margins of approximately 28 for AUC and 17 for C_{max} for the enhanced pre- and post-natal development study. These nonclinical safety data also further provide adequate margins of exposure between the observed 39-week repeat dose study SC NOAEL (15 mg/kg; NOAEL), the pre- and post-natal development study IV NOAEL (60 mg/kg), and the MRHD of 120 mg SC every week. Safety margins were calculated using the observed steady state exposure at the NOAEL (for the 39-week study and the pre- and post-natal development study) to exposure values at the MRHD predicted from the clinical population pharmacokinetic model (refer to Anifrolumab Population PK report, Module 5.3.3.5), accounting for differences in dosing frequency between animals and humans. This resulted in safety margins of approximately 52 for AUC and 51 for C_{max} for the 39-week study, and margins of approximately 28 for AUC and 38 for C_{max} for the enhanced pre- and post-natal development study.

Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Timothy Scott Manetz (full name)
---	--

{Procedure amended by new annex 29 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

References:

Chamanza R, Parry NM, Rogerson P, Nicol JR, Bradley AE. Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates. Toxicologic pathology. 2006;34(4):357-63.

de Weerd NA, Samarajiwa SA, Hertzog PJ. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. J Biol Chem. 2007;282(28):20053-7.

- Dejucq N, Dugast I, Ruffault A, van der Meide PH, Jegou B. Interferon-alpha and -gamma expression in the rat testis. *Endocrinology*. 1995;136(11):4925-31.
- Dejucq N, Chousterman S, Jegou B. The testicular antiviral defense system: localization, expression, and regulation of 2'5' oligoadenylate synthetase, double-stranded RNA-activated protein kinase, and Mx proteins in the rat seminiferous tubule. *J Cell Biol*. 1997;139(4):865-73.
- Dejucq N, Lienard MO, Guillaume E, Dorval I, Jegou B. Expression of interferons-alpha and -gamma in testicular interstitial tissue and spermatogonia of the rat. *Endocrinology*. 1998;139(7):3081-7.
- Erpenbach KH. Systemic treatment with interferon-alpha 2B: an effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol*. 1991;146(1):54-6.
- Fujisawa M, Fujioka H, Tatsumi N, Inaba Y, Okada H, Arakawa S et al. Levels of interferon alpha and gamma in seminal plasma of normozoospermic, oligozoospermic, and azoospermic men. *Arch Androl*. 1998;40(3):211-4.
- Hekman AC, Trapman J, Mulder AH, van Gaalen JL, Zwarthoff EC. Interferon expression in the testes of transgenic mice leads to sterility. *J Biol Chem*. 1988;263(24):12151-5.
- Hibi H, Yokoi K, Yamamoto M. Effects of alpha-interferon on sperm production, concentration, and motility in the rat. *Int J Urol*. 1997;4(6):603-7.
- Hwang SY, Hertzog PJ, Holland KA, Sumarsono SH, Tymms MJ, Hamilton JA et al. A null mutation in the gene encoding a type I interferon receptor component eliminates antiproliferative and antiviral responses to interferons alpha and beta and alters macrophage responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(24):11284-8.
- Iwakura Y, Asano M, Nishimune Y, Kawade Y. Male sterility of transgenic mice carrying exogenous mouse interferon-beta gene under the control of the metallothionein enhancer-promoter. *EMBO J*. 1988;7(12):3757-62.
- Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF. The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2010;89(3):175-87.
- Melaine N, Lienard MO, Guillaume E, Ruffault A, Dejucq-Rainsford N, Jegou B. Production of the antiviral proteins 2'5' oligoadenylate synthetase, PKR and Mx in interstitial cells and spermatogonia. *J Reprod Immunol*. 2003;59(1):53-60.
- Muller U, Steinhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM et al. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science*. 1994;264(5167):1918-21.
- Pal G. The effects of pegylated interferon--alpha2B on mumps orchitis. *J Indian Med Assoc*. 2013;111(9):612-4, 7.
- Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2017;6(9):576-88.
- Satie AP, Mazaud-Guittot S, Seif I, Mahe D, He Z, Jouve G et al. Excess type I interferon signaling in the mouse seminiferous tubules leads to germ cell loss and sterility. *J Biol Chem*. 2011;286(26):23280-95.

Starace D, Galli R, Paone A, De Cesaris P, Filippini A, Ziparo E et al. Toll-like receptor 3 activation induces antiviral immune responses in mouse sertoli cells. *Biol Reprod.* 2008;79(4):766-75.

Ulusoy E, Cayan S, Yilmaz N, Aktas S, Acar D, Doruk E. Interferon alpha-2b may impair testicular histology including spermatogenesis in a rat model. *Arch Androl.* 2004;50(5):379-85.

Yamamoto M, Miyake K. Successful use of interferon for male infertility. *The Lancet.* 1994;344(8922):614.

Yapanoglu T, Kocaturk H, Aksoy Y, Alper F, Ozbey I. Long-term efficacy and safety of interferon-alpha-2B in patients with mumps orchitis. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(4):867-71.

Yeniyol CO, Sorguc S, Minareci S, Ayder AR. Role of interferon-alpha-2B in prevention of testicular atrophy with unilateral mumps orchitis. *Urology.* 2000;55(6):931-3.

1

Clinical study report №1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	SAPHNELO (INN: <i>Anifrolumab</i>)
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden (<i>Batch release</i>)
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) <i>Other medicinal product</i> <i>New active substance</i>
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus (D3461C00005)
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	From 9 June 2015 till 16 June 2017
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Argentina, Australia, Brazil, Chile, Colombia, Germany, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Peru, Poland, Romania, South Korea, Taiwan, Ukraine, UK, USA
9. Number of trial subjects	Planned: approximately 450 subjects (randomised in a 1:2:2 ratio) Actual: 457 patients (anifrolumab 300 mg group (n=180), anifrolumab 150 mg group (n=93), placebo group (n=184))
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary Objective <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on disease activity as measured by the difference in the proportion of subjects who achieve an SLE Responder Index of ≥ 4 (SRI[4]) at Week 52 Key Secondary Objectives <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the proportion of patients with SRI(4) at Week 52 in the type I IFN gene signature test high subgroup To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the proportion of patients who achieve an OCS dose ≤ 7.5 mg/day at Week 40, which is maintained through Week 52 in the subgroup of patients with baseline OCS ≥ 10 mg/day To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the

	<p>proportion of patients with a $\geq 50\%$ reduction in CLASI activity score at Week 12 in the subgroup of patients with baseline CLASI activity score ≥ 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the proportion of patients with SRI(4) at Week 24 • To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the annualized flare rate through 52 weeks <p>Other secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the effect of anifrolumab 150 mg compared to placebo on disease activity as measured by the difference in the proportion of patients who achieve SRI(4) at Week 52 • To assess the difference between anifrolumab 300 mg and placebo on measures of disease activity including levels of SRI response other than 4, BICLA, the individual components of SRIa, and the number of swollen and tender joints at Week 52, as well as SRI and BICLA over time • To assess the difference between anifrolumab 300 mg and placebo on measures of organ damage, ie, SDI at Week 52 • To assess the difference between anifrolumab 300 mg and placebo on Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) • To assess the difference between anifrolumab 300 mg and placebo on patient-reported health status, healthrelated QoL, and other patient-reported outcome measures of fatigue, pain, patient global assessment, and work productivity at Week 52 • To evaluate the safety and tolerability of anifrolumab
11. Clinical trial design	<p>This was a phase III, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of an intravenous (IV) treatment regimen of anifrolumab 300 mg versus placebo in adult patients (18 to 70 years of age) with moderate to severe, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) while receiving standard of care treatment</p>

	Fixed IV dose of anifrolumab 150 mg, anifrolumab 300 mg, or placebo every 4 weeks (Q4W) for a total of 13 doses
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adult patients (18 to 70 years of age) 2. SLE disease activity index 2000 (SLEDAI-2K)14 score of at least 6 (excluding points from fever, lupus headache, or organic brain syndrome) 3. Clinical SLEDAI-2K score of at least 4 (excluding points from laboratory results); 4. British Isles Lupus Assessment Group 2004 (BILAG-2004) organ domain scores of at least one A item or two B items; 5. Physician's global assessment (PGA) of disease activity score of at least 1 (0–3 scale); 6. Seropositivity for antinuclear antibodies or anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) or anti-Smith antibodies; 7. Weight of at least 40 kg at screening; 8. Ongoing stable treatment with at least one of either prednisone or equivalent, an antimalarial, azathioprine, mizoribine, mycophenolate mofetil or mycophenolic acid, or methotrexate
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	IV dose of 150 mg anifrolumab or 300 mg anifrolumab every 4 weeks (Q4W) 150 mg/mL solution of anifrolumab (clear colourless to slightly yellow) intended for IV administration following dilution into 0.9% saline. Each vial of investigational product or placebo contains 1.3 mL fill volume
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Solution (clear) intended for IV administration following dilution into 0.9% saline. Each vial of investigational product or placebo contains 1.3 mL fill volume
15. Concomitant therapy	Either prednisone or equivalent, an antimalarial, azathioprine, mizoribine, mycophenolate mofetil or mycophenolic acid, or methotrexate
16. Criteria for evaluation efficacy	<ol style="list-style-type: none"> 1. The proportion of patients who achieved composite variable SRI(4) at Week 52, defined as: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction from baseline of ≥ 4 points in the SLEDAI-2K; • No new organ system affected as defined by 1 or more BILAG-2004 A or 2 or more BILAG-2004 B items compared to baseline using BILAG-2004; • No worsening from baseline in the patients' lupus disease activity defined by an increase ≥ 0.30 points on a 3-point PGA VAS; and

	<ul style="list-style-type: none"> • No discontinuation of IP or use of restricted medications beyond the protocol-allowed threshold before assessment. 2. The proportion of patients in the type I IFN gene signature test high subgroup who achieved composite variable SRI(4) at Week 52 (see definition for primary efficacy objective/variable) The proportion of patients who maintained OCS reduction 3. The proportion of patients with a 50% reduction in CLASI activity score compared to baseline 4. The proportion of patients who achieved SRI(4) at Week 24 (see definition for primary efficacy objective/variable)
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> • The incidence of AEs (including SAEs, DAEs, and AESIs) during the study; • Changes from baseline in clinical laboratory tests, vital signs, and 12-lead ECG; • Changes from baseline in physical examination, and cushingoid features; • The proportion of patients with modified SELENA Flare Index based flares at Weeks 24 and 52; • Proportion of patients with C SSRS suicidal ideation or behaviour by category and composite scores; • Change from baseline in PHQ-8 total score
18. Statistical methods	<p>Analysis set</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full analysis set (FAS) The full analysis set will be used as the primary population for reporting efficacy and safety data. This comprises all subjects randomised into the study who receive at least 1 dose of investigational product and will be analysed according to randomised treatment (modified Intention-To-Treat). Any major deviations from randomised treatment will be listed and considered when interpreting the safety data. • Pharmacokinetic analysis set All subjects who received anifrolumab and who had at least 1 quantifiable serum PK observation post first dose, will be included in the PK analysis dataset. All PK summaries will be based on this analysis set <p>Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) approach The proportion of patients achieving SRI(4) in the anifrolumab 300 mg group were compared to that in the placebo group using a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) approach stratified</p>

	<p>by the same stratification factors as for the randomization.</p>
<p>19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>The population had a median age of 41.0 years and was predominantly female (92.3%) and White (71.3%).</p> <p>Patients had moderate to severe disease activity at baseline, with a mean SLEDAI-2K score of 11.3; 47.5% of patients had severe disease in at least 1 organ system (BILAG-2004 level A), 46.2% of patients had moderate disease in at least 2 organ systems (BILAG-2004 level B) and 31.1% of patients had moderate to severe skin disease (CLASI activity score ≥ 10 points).</p> <p>Most patients (82.1%) were classified as type I IFN gene signature test high. Overall, 90.2% of patients had elevated/abnormal ANA titers and 45.3% tested positive for anti-dsDNA antibodies.</p> <p>Approximately one-third of patients had low/abnormal C3 complement levels.</p> <p>At baseline, 83.4% of patients were taking OCS (with over one-half of patients taking at least 10 mg/day), 73.1% were taking antimalarials, and 46.8% were taking immunosuppressants.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>There was no statistically significant difference in overall disease activity, as measured by SRI(4) response rate, between the anifrolumab 300 mg and placebo groups at Week 52 (difference -4.2%, 95% CI -14.2 to 5.8; $p=0.412$).</p> <p>Similar SRI(4) response rates were observed between anifrolumab 300 mg and placebo groups at Week 24 in the overall population (difference 0.6%, 95% CI -9.4 to 10.6) and at Week 52 in type I IFN gene signature test high patients (ie, those with increased likelihood to benefit from anifrolumab treatment) (difference -3.4%, 95% CI -14.4 to 7.6).</p> <p>The primary and several secondary endpoints, are composites including “no use of restricted medications beyond the protocol-allowed threshold”. The results of these endpoints were impacted by the rules used for defining patients as nonresponders due to receiving restricted medications. Some of the restricted medication</p>

	<p>rules did not comply with the intent of the protocol and/or were not considered appropriate for this patient population. Post-hoc analyses using revised, more clinically appropriate, restricted medication rules were performed.</p> <p>Post-hoc analysis of SRI(4) response rate at Wk 52 with revised restricted medication rules showed a treatment difference of 3.9 (95% CI -6.3 -14.1; p=0.455) between the anifrolumab 300 mg and placebo groups.</p> <p>Response rates between the anifrolumab 300 mg and placebo groups were numerically higher at higher SLEDAI-2K thresholds (SRI[7] and SRI[8]) in both the original (prespecified) and post-hoc (revised restricted medication rules) analyses.</p> <p>For anifrolumab 300 mg compared with placebo, numerically more patients were able to taper their OCS dose to target (≤ 7.5 mg/day at Week 40 and maintained through Week 52) (difference of 8.9% [95% CI -4.1 to 21.9] in the original prespecified analysis; difference of 16.7% [95% CI 3.5 to 29.8] in the post-hoc analysis using revised restricted medication rules) more patients achieved improvements in skin disease activity (CLASI) by Week 12 (difference of 17.0% [95% CI -0.3 to 34.3] in the original prespecified analysis; difference of 18.7% [95% CI 1.4 to 36.0] in the post-hoc analysis using revised restricted medication rules) that was maintained through Week 52.</p> <p>Reductions (50%) in swollen and tender joint count were consistently observed throughout the study (difference at Week 52 of 14.7% [95% CI -1.4, 30.8] in the original prespecified analysis; difference of 20.7% [95% CI 4.7 to 36.7] in the post-hoc analysis using revised restricted medication rules).</p> <p>36.1% of patients in the anifrolumab 300 mg group had at least 1 flare during the treatment period (defined by at least 1 new BILAG A or 2 new BILAG B items compared to the previous visit) compared with 43.5% of patients in the placebo group.</p>
21. Safety results	The proportion of patients with at least 48 weeks of exposure was similar across all

	<p>treatment groups ($\geq 81\%$ across all treatment groups).</p> <p>Treatment with anifrolumab 150 mg and 300 mg was well tolerated as the majority of AEs were nonserious, mild or moderate in intensity, and did not lead to discontinuation of IP.</p> <p>For the combined treatment and follow-up periods, higher proportions of patients in the anifrolumab 300 mg group compared to the placebo group had AEs (89.4% vs 78.8%) and AEs leading to discontinuation of IP (6.7% vs 3.8%); the frequency of SAEs was generally similar to that in the placebo group (15.0% vs 19.0%).</p> <p>Patients in the anifrolumab groups had an increased incidence of herpes zoster compared to patients in the placebo group (5.4% and 5.6% in the anifrolumab 150 mg and 300 mg groups, respectively, vs 1.6% in the placebo group); none of the events were serious.</p> <p>Other AESI relating to infection (ie, non-opportunistic serious infections, opportunistic infections, TB, and influenza), the incidence was low and similar across all treatment groups.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p>This was a Phase 3, multicentre, multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of an intravenous treatment regimen of anifrolumab (150 mg or 300 mg) versus placebo in subjects with moderately to severely active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) while receiving standard of care (SOC) treatment.</p> <p>Anifrolumab did not meet the primary endpoint in this study; there was no statistically significant difference in SRI(4) response rate for anifrolumab 300 mg versus placebo.</p> <p>Anifrolumab 300 mg resulted in rapid, substantial, and sustained neutralization of the type 1 IFN PD signature.</p> <p>Treatment with anifrolumab 150 mg and 300 mg IV Q4W was well-tolerated and has an acceptable safety profile in adult patients with moderate to severe, autoantibody-positive SLE while receiving standard of care treatment.</p>

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

CATHARINA LINDHOLM

(full name)

Звіт про клінічне дослідження № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	САФНЕЛО (Міжнародна непатентована назва: Аніфролумаб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція (Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden) (випуск серії)
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНИМ ДОСЬЄ) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3, що оцінює ефективність і безпеку двох доз аніфролумабу у дорослих пацієнтів з активним системним червоним вовчаком (D3461C00005)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 9 червня 2015 р. по 16 червня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Бразилія, Чилі, Колумбія, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Нова Зеландія, Перу, Польща, Румунія, Південна Корея, Тайвань, Україна, Велика Британія, США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: приблизно 450 учасників (рандомізованих у співвідношенні 1:2:2) Фактична: 457 пацієнтів (група аніфролумабу 300 мг (n=180), група аніфролумабу 150 мг (n=93), група плацебо (n=184))
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Основна мета <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо на активність захворювання, виміряну за різницею у частці учасників, які досягли індексу відповіді на лікування СЧВ ≥ 4 (ВЛС[4]) на 52-му тижні Ключові вторинні цілі <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив аніфролумабу в дозі 300 мг порівняно з плацебо на частку пацієнтів із ВЛС(4) на 52-му тижні у випробуваній підгрупі з профілем високої експресії гена інтерферону (IFN) типу I Оцінити вплив аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо на частку

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>пацієнтів, які досягли дози пероральних кортикостероїдів (ПКС) $\leq 7,5$ мг/добу на 40-му тижні, яка підтримується до 52-го тижня в підгрупі пацієнтів із початковим рівнем ПКС ≥ 10 мг/добу</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив аніфролумабу в дозі 300 мг порівняно з плацебо на частку пацієнтів зі зниженням показника активності CLASI (Індекс площі та тяжкості захворювання шкіри при червоному вовчаку) на $\geq 50\%$ на 12-му тижні в підгрупі пацієнтів із вихідним показником активності CLASI ≥ 10 • Оцінити вплив аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо на частку пацієнтів із ВЛС(4) на 24-му тижні • Оцінити вплив аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо на річну частоту спалахів протягом 52 тижнів <p>Інші вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив аніфролумабу 150 мг порівняно з плацебо на активність захворювання, виміряну за різницею у частці пацієнтів, які досягли ВЛС(4) на 52-му тижні • Оцінити різницю між аніфролумабом 300 мг і плацебо за показниками активності захворювання, включно з рівнями відповіді ВЛС, відмінними від 4, класифікацією BICLA (Група з комплексного оцінювання червоного вовчака Британських островів), окремими компонентами ВЛСа (SR1a) та кількістю опухлих і болісних суглобів на 52-му тижні, а також показниками ВЛС і BICLA протягом тривалого часу • Оцінити різницю між аніфролумабом 300 мг і плацебо щодо показників пошкодження органів, тобто SDI (індекс пошкодження від системного червоного вовчака) на 52-му тижні • Оцінити різницю між аніфролумабом 300 мг і плацебо за станом низької активності захворювання на вовчак (LLDAS) • Оцінити різницю між аніфролумабом 300 мг і плацебо за показниками стану здоров'я, повідомленими пацієнтами, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, а також іншими результатами вимірювання втоми, болю, загальної
--	--

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>оцінки з боку пацієнта та продуктивності праці на 52-му тижні</p> <ul style="list-style-type: none">Провести оцінку безпеки та переносимості аніфролумабу
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове, багатонаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази III з оцінювання ефективності та безпеки режиму внутрішньовенного (в/в) лікування аніфролумабом 300 мг порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів (віком від 18 до 70 років) із помірним або тяжким системним червоним вовчаком (СЧВ) із позитивним аналізом на наявність автоантитіл, які отримують стандартне лікування</p> <p>Фіксована внутрішньовенна доза аніфролумабу 150 мг, аніфролумабу 300 мг або плацебо кожні 4 тижні (Q4W), загалом 13 доз</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none">Дорослі пацієнти (віком від 18 до 70 років)Індекс активності захворювання СЧВ 2000 (SLEDAI-2K) 14 балів принаймні за 6 показників (за винятком балів за лихоманку, головного болю, спричиненого вовчаком, або органічного мозкового синдрому)Клінічна оцінка SLEDAI-2K не менше 4 (без урахування балів за лабораторними результатами);Оцінки за доменами органів А принаймні за одним пунктом або В за двома пунктами за класифікацією Групи з оцінювання вовчака Британських островів 2004 р. (BILAG-2004);Загальна оцінка лікарем (ЗОЛ) активності захворювання становить принаймні 1 бал (шкала 0-3);Серопозитивність щодо антинуклеарних антитіл або антитіл до дволанцюгової ДНК (анти-dsDNA) чи антитіл до антигену Сміта;Вага принаймні 40 кг на момент скринінгу;Триваюче стабільне лікування принаймні одним з таких препаратів: преднізон або його еквівалент, протималярійний засіб, азатіоприн, мізорибін, мікофенолату мофетил або мікофенолова кислота або метотрексат

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Внутрішньовенна доза 150 мг аніфролумабу або 300 мг аніфролумабу кожні 4 тижні (Q4W). 150 мг/мл розчин аніфролумабу (від прозорого безбарвного до злегка жовтуватого кольору) призначений для внутрішньовенного введення після розведення 0,9% фізіологічним розчином. Кожен флакон досліджуваного препарату або плацебо має об'єм наповнення 1,3 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Розчин (прозорий) призначений для внутрішньовенного введення після розведення 0,9% фізіологічним розчином. Кожен флакон досліджуваного препарату або плацебо має об'єм наповнення 1,3 мл
15. Супутня терапія	Преднізон або його еквівалент, протималарійний засіб, азатиоприн, мізорибін, мікофенолату мофетил або мікофенолова кислота або метотрексат
16. Критерії оцінки ефективності	<p>1. Частка пацієнтів, які досягли комбінованої змінної ВЛС(4) на 52-му тижні, визначається як:</p> <ul style="list-style-type: none">• Зменшення відносно вихідного стану на ≥ 4 бали за індексом SLEDAI-2K;• Жодна нова система органів не уражена, що визначається як 1 або більше пунктів класу А за класифікацією BILAG-2004 чи 2 або більше пунктів класу В за BILAG-2004 порівняно з вихідним рівнем за класифікацією BILAG-2004;• Відсутність погіршення порівняно з вихідним рівнем активності захворювання на вовчак у пацієнтів, що визначається збільшенням на $\geq 0,30$ балів за 3-бальною шкалою PGA VAS (загальна оцінка пацієнтами за візуальною аналоговою шкалою); і• Відсутність припинення застосування досліджуваного препарату або використання заборонених лікарських засобів понад порогове значення, дозволене протоколом, до оцінювання. <p>2. Частка пацієнтів у випробуваній підгрупі з профілем високої експресії гена інтерферону (IFN) типу I, які досягли комплексної змінної ВЛС(4) на 52-му тижні (див. визначення первинної цілі/змінної ефективності) Частка пацієнтів, у яких зберігалося зниження застосування ПКС</p> <p>3. Частка пацієнтів із 50%-им зменшенням активності за балами індексу активності CLASI порівняно з вихідним станом</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	4. Частка пацієнтів, які досягли ВЛС(4) на 24-му тижні (див. визначення первинної цілі/змінної ефективності)
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота небажаних явищ (НЯ) (включно із серйозними небажаними явищами (СНЯ), смертельними випадками та небажаними явищами, що становлять особливий інтерес (НЯОІ)) під час дослідження; • Зміни відносно вихідного стану у показниках клінічних лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності організму та показниках ЕКГ у 12 відведеннях; • Зміни відносно вихідного стану у показниках фізикального обстеження та кушингоїдних ознаках; • Частка пацієнтів із загостреннями на 24-му та 52-му тижнях на основі модифікованого індексу спалахів SELENA; • Частка пацієнтів із суїцидальними ідеями чи поведінкою, що відповідають категоріям та зведеним балам Шкали оцінки інтенсивності суїцидальних тенденцій Колумбійського університету (C SSRS); • Зміна від вихідного рівня у загальному балі за Шкалою депресії PHQ-8
18. Статистичні методи	<p>Вибірка для аналізу</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повна вибірка пацієнтів для аналізу (FAS) Повна вибірка пацієнтів для аналізу буде використовуватися як основна популяція для звітування про ефективність і безпеку. Сюди входять усі учасники, рандомізовані для участі у дослідженні, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату та будуть проаналізовані відповідно до лікування, призначеного шляхом рандомізації (модифікована популяція, якій було призначено лікування). Будь-які серйозні відхилення від лікування, призначеного шляхом рандомізації, будуть перераховані та враховані під час інтерпретації даних безпеки. • Вибірка для фармакокінетичного аналізу Усі учасники, які отримували аніфролумаб і мали принаймні один кількісний результат визначення фармакокінетики препарату у сироватці крові після введення першої

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>дозы препарата, будуть включені у вибірку для фармакокінетичного аналізу. Усі підсумки стосовно фармакокінетики будуть ґрунтуватися на цій вибірці для аналізу</p> <p>Підхід Кохрана-Мантеля-Гензеля (СМН) Частку пацієнтів, які досягли ВЛС(4) у групі аніфролумабу 300 мг порівнювали з такою в групі плацебо за допомогою підходу Кохрана-Мантеля-Гензеля (СМН), стратифікованого за тими самими факторами стратифікації, що застосовувалися і для рандомізації.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Популяція мала середній вік 41,0 рік і була переважно представлена жінками (92,3%) і особами європеїдної раси (71,3%).</p> <p>Пацієнти мали помірну або тяжку активність захворювання на початку дослідження із середнім балом SLEDAI-2K 11,3; 47,5% пацієнтів мали тяжке захворювання принаймні однієї системи органів (рівень А за BILAG-2004), 46,2% пацієнтів мали захворювання середнього ступеня тяжкості принаймні двох систем органів (рівень В за BILAG-2004) і 31,1% пацієнтів мали захворювання шкіри середнього або тяжкого ступеня (показник активності CLASI ≥ 10 балів).</p> <p>Більшість пацієнтів (82,1%) були класифіковані як належні до групи з профілем високої експресії гена інтерферону (IFN) типу I. Загалом 90,2% пацієнтів мали підвищені/аномальні титри антинуклеарних антитіл, а 45,3% мали позитивний тест на антитіла до дволанцюгової ДНК (анти-dsDNA).</p> <p>Приблизно одна третина пацієнтів мала низький/аномальний рівень комплементу С3.</p> <p>На початковому етапі 83,4% пацієнтів приймали ПКС (причому більше половини пацієнтів вживали принаймні 10 мг/добу), 73,1% приймали протималярійні препарати, а 46,8% приймали імунодепресанти.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не було зафіксовано статистично значущої різниці в загальній активності захворювання, виміряної за частотою відповіді ВЛС(4), між групами аніфролумабу 300 мг і плацебо на 52-му</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



тижні (різниця -4,2%, 95% ДІ від -14,2 до 5,8; p=0,412).

Подібні показники відповіді ВЛС(4) спостерігалися між групами аніфролумабу 300 мг і плацебо на 24-му тижні в загальній популяції (різниця 0,6%, 95% ДІ від -9,4 до 10,6) і на 52-му тижні у пацієнтів з профілем високої експресії гена IFN типу I (тобто тих, хто має підвищену ймовірність отримати користь від лікування аніфролумабом) (різниця -3,4%, 95% ДІ від -14,4 до 7,6).

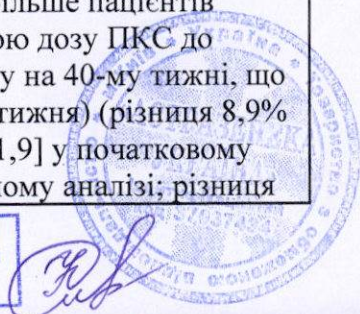
Первинні та кілька вторинних кінцевих точок є комбінованими, з урахуванням «невикористання обмежених лікарських засобів понад порогове значення, дозволене протоколом». На результати цих кінцевих точок вплинули правила, які використовувалися для визначення пацієнтів як тих, хто не відповідав на лікування через те, що вони отримували лікарські засоби обмеженого застосування. Деякі з правил обмежень прийому лікарських засобів не відповідали меті протоколу та/або вважалися невідповідними для цієї групи пацієнтів. Були проведені ретроспективні аналізи із застосуванням переглянутих, більш клінічно відповідних, правил обмежень прийому лікарських засобів.

Ретроспективний аналіз частоти відповіді ВЛС(4) на 52-му тижні з переглянутими правилами обмеження прийому лікарських засобів показав різницю в лікуванні 3,9 (95% ДІ від -6,3 до -14,1; p=0,455) між групами аніфролумабу 300 мг і плацебо.

Показники відповіді між групами аніфролумабу 300 мг і плацебо були чисельно вищими у разі вищих порогових значень SLEDAI-2K (ВЛС[7] і ВЛС[8]) як у початковому (попередньо визначеному), так і в ретроспективному (переглянуті правила обмежень прийому лікарських засобів) аналізах.

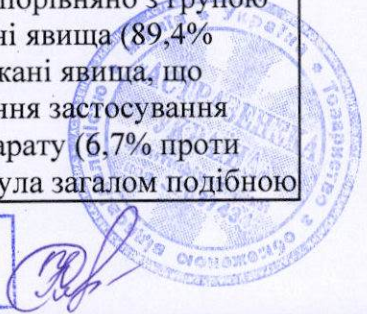
Для аніфролумабу в дозі 300 мг порівняно з плацебо чисельно більше пацієнтів змогли зменшити свою дозу ПКС до цільової ($\leq 7,5$ мг/добу на 40-му тижні, що зберігалася до 52-го тижня) (різниця 8,9% [95% ДІ від -4,1 до 21,9] у початковому попередньо визначеному аналізі; різниця

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>16,7% [95% ДІ від 3,5 до 29,8]; у ретроспективному аналізі з використанням переглянутих правил обмежень прийому лікарських засобів) більше пацієнтів досягли зменшення активності шкірних захворювань (CLASI) до 12-го тижня (різниця 17,0% [95% ДІ від -0,3 до 34,3] у початковому попередньо визначеному аналізі; різниця 18,7% [95% ДІ від 1,4 до 36,0] у ретроспективному аналізі з використанням переглянутих правил обмежень прийому лікарських засобів), що зберігалось до 52-го тижня.</p> <p>Зменшення (на 50%) кількості опухлих і болючих суглобів постійно спостерігалось протягом усього дослідження (різниця на 52-му тижні становила 14,7% [95% ДІ від -1,4 до 30,8] у початковому попередньо визначеному аналізі; різниця у 20,7% [95% ДІ від 4,7 до 36,7] у ретроспективному аналізі з використанням переглянутих правил обмежень прийому лікарських засобів).</p> <p>36,1% пацієнтів у групі аніфролумабу 300 мг мали принаймні один спалах хвороби протягом періоду лікування (що визначається принаймні одним новим пунктом А за класифікацією BILAG або двома новими пунктами В за класифікацією BILAG порівняно з попереднім візитом) порівняно з 43,5% серед пацієнтів у групі плацебо.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частка пацієнтів, які використовували препарат протягом принаймні 48 тижнів, була однаковою в усіх групах лікування ($\geq 81\%$ у всіх групах лікування).</p> <p>Лікування аніфролумабом 150 мг і 300 мг добре переносилося, оскільки більшість небажаних явищ були несерйозними, легкими або помірними за інтенсивністю, і не призводили до припинення застосування досліджуваного препарату.</p> <p>Що стосується періодів комбінованого лікування та подальшого спостереження, більша частка пацієнтів у групі аніфролумабу 300 мг порівняно з групою плацебо мала небажані явища (89,4% проти 78,8%) та небажані явища, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату (6,7% проти 3,8%); частота СНЯ була загалом подібною</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



до такої в групі плацебо (15,0% проти 19,0%).

Пацієнти в групах аніфролумабу мали підвищену частоту виникнення оперізувального герпесу порівняно з пацієнтами в групі плацебо (5,4% і 5,6% у групах аніфролумабу 150 мг і 300 мг відповідно проти 1,6% у групі плацебо); жодне з цих явищ не було серйозним.

Для інших НЯОІ, пов'язаних з інфекцією (тобто неопортуністичних серйозних інфекцій, опортуністичних інфекцій, туберкульозу та грипу), захворюваність була низькою та однаковою в усіх групах лікування.

22. Висновок (резюме)

Це було багатоцентрове, багатонаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3 з оцінювання ефективності та безпеки режиму внутрішньовенного лікування аніфролумабом (150 мг або 300 мг) порівняно з плацебо у пацієнтів із помірним або тяжким активним системним червоним вовчаком (СЧВ) із позитивним аналізом на наявність аутоантитіл, які отримують стандартне лікування.

Аніфролумаб не досяг первинної кінцевої точки в цьому дослідженні; не було зафіксовано статистично значущої різниці у частоті відповіді ВЛС(4) для аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо.

Аніфролумаб у дозі 300 мг призводив до швидкої, значної та тривалої нейтралізації високої експресії гена інтерферону IFN PD 1 типу.

Лікування аніфролумабом у дозі 150 мг і 300 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні добре переносилося та мало прийнятний профіль безпеки у дорослих пацієнтів із помірним або тяжким СЧВ із позитивною реакцією на аутоантитіла під час стандартного лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/підпис/

(підпис)
КАТАРИНА ЛІНДХОЛЬМ
(CATARINA LINDHOLM)

(ПІБ)



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

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):	САФНЕЛО (SAPHNELO) <i>(Міжнародна непатентована назва: аніфролумаб)</i>
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) <i>Інший лікарський засіб</i> <i>Нова діюча речовина</i>
2) Проведені дослідження	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) Первинна фармакодинаміка	<p>Рівноважну константу дисоціації (K_D) Аніфролумабу-фнія з білком IFNAR1, експресованим на моноклеарних клітин периферичної крові (МКПК) людини та яванського макака, визначали за допомогою прямого аналізу насичення зв'язування. K_D для IFNAR1 людини становила $0,29 \pm 0,29$ нМ, а для IFNAR1 яванського макака була дуже подібною і становила $0,65 \pm 0,74$ нМ. Зв'язуючий епітоп було виявлено в субдомени 3 IFNAR1, і встановлено, що залишки 276-279 (YLLR) є критично важливими для зв'язування Аніфролумабу-фнія.</p> <p>Аніфролумаб-фнія конкурентно інгібував зв'язування ^{125}I-IFN-$\alpha 2a$ з клітинами Дауді, що експресують IFNAR, з концентрацією напівмаксимального інгібування (IC_{50}) 0,14 нМ. Узгоджуючись з блокуванням утворення ліганд-індукованого комплексу IFNAR1/2, Аніфролумаб-фнія інгібував подальше фосфорилування STAT1/2 та утворення комплексу активації транскрипції, який зв'язує стимульовані інтерфероном (IFN) елементи відповіді (ISRE) в промоторах генів, індукованих IFN I типу. Аніфролумаб-фнія потужно інгібував активність ISRE, індуковану рекомбінантним IFN I типу яванського макака, у клітинах COS макака, але не інгібував активність ISRE, індуковану IFN I типу мишей, у клітинах MLE-12 мишей. Ці дані є додатковим обґрунтуванням вибору яванського макака (а не гризунів) як фармакологічно релевантної токсикологічної моделі для доклінічної оцінки безпеки. Аніфролумаб-фнія не продемонстрував ні антитіло-залежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC), ні комплемент-залежної цитотоксичності (CDC).</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



2) Вторинна фармакодинаміка	Формальні дослідження вторинної фармакодинаміки Аніфролумабу-фнія не проводились. Див. розділ «Фармакологія безпеки».
3) Фармакологія безпеки	Фармакологію безпеки Аніфролумабу оцінювали у дослідженнях токсичності у разі одноразового та повторних внутрішньовенних введень за участю яванських макак (див. модуль 2.6.6). За результатами оцінок центральної нервової системи (клінічні спостереження за поведінкою), дихальної (частота дихання), нирок (аналіз сечі) та серцево-судинної системи (оцінка частоти серцевих скорочень, електрокардіограми та артеріального тиску) не було виявлено жодних порушень, пов'язаних із застосуванням Аніфролумабу-фнія. Крім того, мікроскопічні патоморфологічні аналізи в цих дослідженнях не виявили жодних пов'язаних з Аніфролумабом-фнія побічних ефектів для основних життєво важливих органів. Як висновок, у доклінічних дослідженнях безпеки не було виявлено жодних пов'язаних з Аніфролумабом-фнія побічних ефектів за жодним з фармакологічних параметрів безпеки.
4) Фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились.
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Аніфролумаб-фнія кількісно визначали в сироватці крові яванських макак за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) (див. звіт CVTR-0022). Нижня межа кількісного визначення аналізу становила 3,125 мкг/мл, а верхня межа кількісного визначення — 100,00 мкг/мл.
2) Всмоктування	Всмоктування Аніфролумабу після перорального введення дози 5 мг/кг оцінювали у яванських макак (див. звіт 7140-142), а також у дозах 15 мг/кг і 60 мг/кг (див. звіт 7140-129). Порівняно з внутрішньовенним введенням пікові концентрації досягалися приблизно через 2 дні, а біодоступність становила приблизно 79%.
3) Розподіл	Спеціальних досліджень розподілу Аніфролумабу-фнія в тканинах <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> не проводилось, оскільки препарат є імуноглобуліном (IgG), тому, ймовірно, розподіляється лише в позаклітинній рідині (Ryman and Meibohm 2017).
4) Метаболізм	Досліджень метаболізму Аніфролумабу-фнія <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> не проводилось. Аніфролумаб-фнія є моноклональним антитілом, тому передбачається, що він метаболізується шляхом розпадання до малих пептидів та амінокислот. Очікується, що Аніфролумаб-фнія не матиме активного метаболіту.
5) Виведення	Досліджень щодо виведення Аніфролумабу-фнія не проводилось. Аніфролумаб-фнія є моноклональним антитілом, тому його виведення, ймовірно, відбувається шляхом власного кліренсу ретикулоендотеліальною системою так само, як і для ендогенного IgG. Не очікується виведення Аніфролумабу-фнія нирками, оскільки його молекулярна маса вища за граничне значення клубочкової фільтрації. Концентрація Аніфролумабу-фнія в молоці була загалом низькою порівняно з рівнем у сироватці крові новонароджених тварин у ті самі моменти часу, що вказує на обмежене виведення препарату з молоком у лактуючих яванських макак.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Досліджень фармакокінетичної взаємодії Аніфролумабу-фніа з іншими лікарськими засобами не проводилось. Що стосується модуляції метаболізму супутніми препаратами, фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами не очікується з огляду на мінімальну участь СYP-ферментів у метаболізмі Аніфролумабу-фніа.
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Інші фармакокінетичні дослідження Аніфролумабу-фніа не проводились.

4. Токсикологія:

1) Токсичність у разі одноразового введення	Гострі токсичні ефекти Аніфролумабу-фніа оцінювали у трьох дослідженнях токсичності при одноразовому введенні. Після в/в введення Аніфролумабу-фніа в дозі до 100 мг/кг ознак гострої токсичності виявлено не було.
---	---

2) Токсичність у разі повторних введень	<p>4-тижневе дослідження токсичності у разі повторних введень MEDI-546 на яванських макаках з оцінкою токсикокінетики (ТК) та імуногенності з подальшим 7-тижневим періодом відновлення (дослідження SNBL.263.01; GLP)</p> <p>4-тижневе дослідження токсичності у разі повторних введень (звіт SNBL.263.01) з чотирма щотижневими в/в інфузіями Аніфролумабу (дні дослідження 1, 8, 15 та 22) у дозах 0; 0,5; 5 або 30 мг/кг проводили на яванських макаках відповідно до вимог Належної лабораторної практики (GLP). По три тварини кожної статі в кожній групі розтинали на 29-й день (по 3 кожної статі в кожній групі), а решту тварин (по 3 кожної статі в кожній групі) розтинали на 71-й день після додаткових 7 тижнів спостереження без введення препарату. Пов'язане з досліджуванним препаратом збільшення кількості сухого калу було помічено у тварин у групах доз 5 і 30 мг/кг протягом перших 9 днів дослідження (10-й день) порівняно з контрольною групою і тваринами, які отримували дозу 0,5 мг/кг. Оскільки ця зміна була тимчасовою, не пов'язаною з будь-якими додатковими клінічними ознаками та минала без лікування до завершення дозування, вона не вважалася побічним ефектом. Крім того, подібні результати щодо сухого калу не спостерігалися в інших дослідженнях у разі повторних введень Аніфролумабу. Максимальна доза, яка не спричиняє видимих шкідливих ефектів (NOAEL), у цьому дослідженні становила 30 мг/кг/дозу, що є найвищою дослідженою дозою, яка призвела до середнього значення площі під кривою «концентрація — час» в інтервалі від моменту введення до 7-го дня (AUC_{0-7d}) 11 100 мкг/д/мл та середнього значення максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) 2 640 мкг/мл.</p> <p>9-місячне (39-тижневе) дослідження токсичності, токсикокінетики та імуногенності MEDI-546 у разі повторних підшкірних ін'єкцій та внутрішньовенних інфузій у яванських макак з 12-тижневим періодом відновлення (дослідження 7140-129; відповідно до вимог GLP)</p> <p>9-місячне (39-тижневе) дослідження токсичності у разі повторних введень проводили на яванських макаках після щотижневих в/в інфузій (у дозі 0, 5 або 50 мг/кг/тиждень) або п/ш ін'єкцій (у дозі 0,15 або 60 мг/кг/тиждень) впродовж 39 тижнів. Вогнищевий артеріїт було виявлено в малих і середніх артеріях декількох органів у</p>
---	---

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>5 з 24 самців, які отримували Аніфролумаб, але він не був очевидним у самців контрольних тварин або у самиць, незалежно від групи дослідження. Виявлені зміни були менш вираженими та загалом менш поширеними у тварин, які були піддані розтину після 13-тижневого періоду відновлення без введення препарату, порівняно з тваринами, яких було піддано розтину наприкінці періоду введення препарату. NOAEL для самиць становить щонайменше 50 мг/кг в/в та 60 мг/кг п/ш, що є найвищими дослідженими дозами. Виявлений артеріт у самців може бути наслідком видової імуногенності, і його значення для безпеки людини не відоме (Chamanza et al 2006). Однак не можна виключати можливість існування інших факторів, окрім вироблення антитіл до Аніфролумабу. З огляду на виявлене запалення артерій, NOAEL для самців становить менше ніж 5 мг/кг в/в та 15 мг/кг п/ш. Якщо виявлений артеріт не враховувати при визначенні NOAEL, NOAEL Аніфролумабу для самців становить щонайменше 50 мг/кг в/в та 60 мг/кг п/ш, що є найвищими дослідженими дозами. Оскільки васкуліт, не спричинений системним червоним вовчаком (СЧВ), не був пов'язаний з клінічною безпекою Аніфролумабу в завершених на сьогодні клінічних дослідженнях, і оскільки Аніфролумаб не є так само імуногенним у людини, як у яванських макак (на основі показників імуногенності та відносних титрів), компанія АстраЗенека пропонує використовувати NOAEL для в/в введення, отриману в цьому дослідженні, якщо не враховувати виявлений артеріт (50 мг/кг), для розрахунків запасу безпеки стосовно максимальної рекомендованої дози для людей (МРДЛ).</p>
<p>3) Генотоксичність: in vitro in vivo (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)</p>	<p>Відповідно до чинних настанов щодо доклінічної оцінки безпеки біотехнологічних фармацевтичних препаратів (настанова S6 R1 Міжнародної конференції з гармонізації [ICH, 2011]), діапазон і тип стандартних досліджень, які регулярно проводяться з метою оцінки генотоксичності фармацевтичних препаратів, не застосовуються до біотехнологічних препаратів, яким є Аніфролумаб-фніа. Тому дослідження з оцінки генотоксичного або мутагенного потенціалу Аніфролумабу-фніа не проводились.</p> <p>Аніфролумаб-фніа — це велика білкова молекула, яка не може перетинати ядерну або мітохондріальну оболонку та безпосередньо взаємодіяти з ДНК або іншим хромосомним матеріалом всередині ядра. Аніфролумаб-фніа — це людське моноклональне антитіло (mAb), яке повністю складається з природних амінокислот і не містить неорганічних або синтетичних органічних лінкерів чи інших небілкових фракцій. Таким чином, дуже мало ймовірно, що Аніфролумаб-фніа буде реагувати безпосередньо з ДНК або іншим хромосомним матеріалом.</p>
<p>4) Канцерогенність: Довгострокові дослідження Короткострокові дослідження або середньої тривалості</p>	<p>У доклінічних дослідженнях із повторними в/в або п/ш введеннями Аніфролумабу-фніа яванським макакам протягом 39 тижнів не спостерігалось ознак проліферативного або передпухлинного ефекту. Аніфролумаб-фніа не зв'язується з мишачим IFNAR1 і не інгібує біологічну активність мишачого IFN-α, що унеможливило пряму оцінку канцерогенного ризику Аніфролумабу-фніа у 2-річному біологічному дослідженні на гризунах. Крім того, яванський макак загалом не вважається придатною моделлю для оцінки канцерогенності in vivo. Оскільки пряма оцінка канцерогенності Аніфролумабу-фніа in vivo не можлива, були розглянуті альтернативні варіанти in vivo (включаючи альтернативні реагенти) та</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



розпочато доказову оцінку ризиків на основі огляду наявних даних літератури. Компанія АстраЗенека розглянула наявну літературу з досліджень за участю мишей з дефіцитом IFNAR1 та IFNAR2, а також мишей, яким вводили IFN α/β та антитіла до IFN- α/β , зокрема антитіло MAR1-5A3 (які є доступними для компанії АстраЗенека моделями для оцінки ризиків канцерогенності Аніфролумабу-фніа), щоб охарактеризувати канцерогенний потенціал блокування IFNAR1 у гризунів (ці моделі загалом продемонстрували, що блокування IFNAR призводить до зростання канцерогенного потенціалу в організмі гризунів). Вважалося малоймовірним, що проведення додаткових досліджень in vivo з цими моделями та реагентами суттєво вплине на висновки, зроблені на основі поточних експериментальних результатів. У цьому випадку найкращим способом зменшення потенційних ризиків є безперервний моніторинг розвитку злоякісних новоутворень у клінічних дослідженнях, а також зі допомогою інформації в інструкції для медичного застосування та заходів з управління ризиками без проведення додаткових досліджень in vivo на тваринних моделях (Настанова ICH S6 (R1), 2011).

Додаткові дослідження

5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:

Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток

Оцінку непрямих кінцевих точок фертильності самців (аналіз сім'яної рідини, що складається з оцінки рухливості, кількості та морфології сперматозоїдів і стадій сперматогенезу), маси органів (гіпофіз, передміхурова залоза, сім'яні міхурці, яєчко, придаток яєчка), макроскопічне та гістопатологічне дослідження (передміхурова залоза, сім'яні міхурці, придаток яєчка, яєчка) та молочної залози проводили у статевозрілих яванських макак під час 9-місячного (39-тижневого) дослідження з повторним введенням препарату, що відповідало вимогам GLP (див. звіт 7140-129), з щотижневими в/в інфузіями (в дозі 0, 5 або 50 мг/кг) або п/ш ін'єкціями (в дозі 0, 15 або 60 мг/кг). Не було виявлено статистично значущих або біологічно значущих відмінностей за жодним параметром оцінки сперматозоїдів у будь-якій точці часу (еякулят або розтин). У 2 самців, які отримували Аніфролумаб-фніа, були виявлені гістопатологічні зміни в яєчках. За результатами розтину наприкінці періоду введення препарату (277-й день, через 3 дні після останньої дози на 274-й день) у лівому яєчку одного самця, який отримував дозу 60 мг/кг п/ш, спостерігалася виражена дегенерація сім'яних каналців. Однак праве яєчко мало лише незначну атрофію/дегенерацію, тому тяжкість змін не була послідовною між цими 2 парними органами, які отримують подібне кровопостачання. Дегенерація епітелію сім'яних каналців у лівому яєчку тривала, оскільки каналці характеризувалися різним ступенем злушування і втрати епітеліальних клітин каналців. Жоден конкретний тип клітин або конкретна стадія дозрівання не були уражені. Зразки сперми збирали за допомогою електроеякуляції двічі до початку дослідження, на 6-му і 20-му тижнях, а також приблизно за тиждень до умиртвіння піддослідних тварин після завершення періоду ведення препарату і приблизно за місяць до розтину після періоду відновлення. Зразки сперматозоїдів також відбирали під час умиртвіння піддослідних тварин після завершення періоду ведення препарату та розтину після періоду відновлення для дослідження рухливості, кількості та морфологічних аналізів. Хоча у цієї тварини

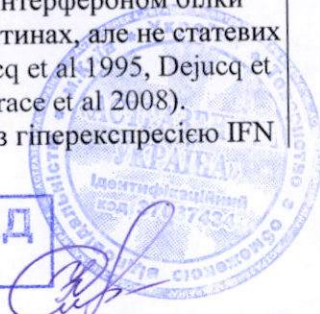
**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



також спостерігалось зменшення кількості сперматозоїдів і 0% рухливих сперматозоїдів під час умертвіння піддослідних тварин після завершення періоду ведення препарату, порівняно з контрольними тваринами, кількість і рухливість сперматозоїдів, виміряні в зразках сперми перед умертвінням цієї тварини (137,5 млн/мл, 43,3%) і в групі, яка отримувала дозу 60 мг/кг/тиждень п/ш (129,4 млн/мл, 23,1%), були вищими, ніж у контрольній групі (середнє значення: 101,1 млн/мл, 14,2%). Варто зазначити, що у цієї тварини було недостатньо сперматозоїдів, присутніх у зразку, щоб оцінити рухливість у будь-якій з двох часових точок перед початком введення препарату. Ця варіабельність поширилася на період введення препарату зі значеннями рухливості 13,2% на 6-му тижні, 84,6% на 20-му тижні та 43,3% під час збору еякуляту після завершення періоду ведення препарату. Подібним чином, загальна концентрація (млн/мл) в еякуляті для цієї тварини значно варіювала — два значення перед початком введення препарату становили 1,8 і 14,6. Під час періоду ведення препарату ця варіабельність продовжувалася зі значеннями 1,6 на 6-му тижні, 379,9 на 20-му тижні та 137,5 під час збору еякуляту після завершення періоду ведення препарату. Враховуючи варіабельність еякуляту до початку введення дози, непослідовність мікроскопічних результатів між лівим і правим яечком та відсутність подібних результатів у цей час у самця, який отримував 50 мг/кг/дозу в/в, з вищим середнім значенням C_{max} та дещо вищим AUC_{0-7d} , цей результат не вважався пов'язаним з лікуванням (у цієї тварини також не було виявлено антитіл до Аніфролумабу, а токсикокінетичний профіль відповідав іншим тваринам у цій групі дози).

За результатами розтину після періоду відновлення на 360-й день в однієї тварини, яка отримувала дозу 50 мг/кг/тиждень в/в, спостерігалось легке виснаження статевих клітин за участю пахітинових сперматоцитів на стадіях VII–XII, що призвело до зменшення кількості сперматозоїдів на стадіях I–VI. Хоча в еякуляті на 323-й день (через місяць після початку періоду відновлення без введення препарату) не було виявлено сперматозоїдів у зразку, призначеному для аналізу рухливості, і значні продукти розпаду клітин вже не були помітні в момент розтину на 360-й день після періоду відновлення, варто зазначити, що ця тварина мала змінні результати еякуляту протягом усього дослідження, включаючи відсутність сперматозоїдів в 1 з 2 зразків еякуляту до початку дослідження (тобто до будь-якого введення Аніфролумабу), а також нормальну рухливість сперматозоїдів на 20-му тижні та під час взяття еякуляту в межах розтину після завершення періоду ведення препарату. Аналіз часу з урахуванням активного введення та фармакології свідчить проти того, що патологія яечка є наслідком прямого впливу Аніфролумабу у цього самця, який отримував дозу 50 мг/кг в/в, під час розтину після періоду відновлення (у цієї тварини також не було виявлено антитіл до Аніфролумабу, а токсикокінетичний профіль відповідав іншим тваринам у цій групі дози). Відсутність прямої дії Аніфролумабу також підтверджується тим, що праве яечко цієї тварини було нормальним за результатами гістологічного дослідження (тобто однобічний ефект). У мишей було показано, що інтерферони I типу та індуковані інтерфероном білки високо експресуються в яечках (соматичних клітинах, але не статевих клітинах) у відповідь на вірусний стимул (Dejucq et al 1995, Dejucq et al 1997, Dejucq et al 1998, Melaine et al 2003, Starace et al 2008). Попередні дослідження на трансгенних мишах з гіперекспресією IFN

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



I типу були ускладнені деякими аспектами дизайну дослідження (Hekman et al 1988, Iwakura et al 1988); reviewed in (Satie et al 2011), однак пізніші дослідження на трансгенних мишах з гіперекспресією IFN- β в яєчках (Satie et al 2011) показали, що тривала активація рецепторів IFN I типу може серйозно порушити сперматогенез, що призводить до стерильності. Це також було пов'язано зі зменшенням маси яєчка приблизно на 50% порівняно з контрольними тваринами та атрофією сім'яних каналців внаслідок порушення сперматогенезу (у 9-місячному, 39-тижневому дослідженні введення Аніфролумабу не впливало на масу яєчка). Гіпофертильність та зменшення кількості сперматозоїдів у придатках яєчок виникали приблизно через 3 тижні після початку підвищення доз IFN (20-й день після народження) і призводили до стерильності протягом 40 днів (60-й день після народження). Якщо у мишей з надмірною експресією IFN- β в яєчках також виникає дефіцит IFNAR1, цілісність яєчок і фертильність зберігаються. Вплив на сперматогенез і стерильність не є чітко вираженим у мишей з дефіцитом рецепторів IFN I типу. Згідно з Müller та колегами: «Миші IFN α / β R o/o були отримані з менделівською частотою, виявилися фертильними та не мали явних фенотипових аномалій до 6-місячного віку». (Muller et al 1994). Згідно з Hwang та колегами: «Самці та самиці IFNAR1 -/- мишей були фертильними й давали приплід нормального розміру (дані не наведені). Таким чином, у супереччє раніше висловленим припущенням про те, що INF I типу можуть бути важливими для репродуктивної функції та розвитку, немає жодних доказів аномалій розвитку в IFNAR1 -/- мишей, а також не виявлено серйозних макроскопічних або мікроскопічних відхилень в органах дорослих мишей у віці до 6 місяців» (Hwang et al 1995).

Дослідження на щурах надали суперечливі дані, деякі з яких показали, що інтраперитонеальні ін'єкції IFN- α можуть індукувати порушення сперматогенезу (Ulusoy et al 2004), тоді як щоденне підшкірне введення IFN- α безтимусним щурам протягом 3 місяців (Hibi et al 1997) покращувало сперматогенез в яєчках і збільшувало концентрацію сперматозоїдів в придатках яєчок. У людей високі рівні IFN- α були виявлені в спермі безплідних чоловіків (Fujisawa et al 1998), а введення IFN- α безплідним чоловікам може відновити сперматогенез (Yamamoto and Miyake 1994). Введення IFN- α 2b використовується для лікування безпліддя в чоловіків після паротитного орхіту, але ефективність цього методу лікування остаточно не встановлена (Erpenbach 1991, Pal 2013, Yapanoglu et al 2010, Yeniyol et al 2000).

Отже, у 9-місячному (39-тижневому) дослідженні токсичності у разі повторних введень Аніфролумабу статевозрілим яванським макакам у двох самців, які отримували Аніфролумаб, були виявлені зміни в яєчках. Супутні дані щодо цих двох самців свідчать проти того, що ці зміни у яєчках пов'язані із застосуванням Аніфролумабу. Це узгоджується з наявною літературою про IFN I типу, яка вказує на те, що надмірна експресія (а не нейтралізація) IFN I типу може погіршити сперматогенез.

Оцінка фертильності самиць у 9-місячному (39-тижневому) дослідженні токсичності у разі повторних введень у яванських макак (дослідження 7140-129; відповідно до вимог GLP) Оцінка непрямих кінцевих точок жіночої фертильності [менструальний цикл, маса органів (гіпофіз, яєчники та матка), макроскопічна та

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	гістопатологічна картина (гіпофіз, яєчники, матка, шийка матки, піхва і молочна залоза)] проводилися на статевозрілих яванських макаках під час 9-місячного (39-тижневого) дослідження у разі повторних введень відповідно до вимог GLP (див. звіт 7140-129) з щотижневим в/в інфузіями (в дозі 0, 5 або 50 мг/кг) або підшкірними ін'єкціями (в дозі 0, 15 або 60 мг/кг). Не було виявлено пов'язаного з Аніфролумабом-фніа впливу на менструацію. Крім того, не спостерігалось пов'язаних з Аніфролумабом-фніа змін у масі органів і результатах макроскопічного та мікроскопічного патофізіологічного дослідження тканин репродуктивних органів самиць.
Ембріотоксичність	Дослідження токсичної дії Аніфролумабом-фніа на внутрішньоутробний розвиток для оцінки раннього розвитку ембріона до імплантації не проводились, оскільки на практиці неможливо провести дослідження спарювання на яванських макаках.
Пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Дослідження пре- та постнатального розвитку при внутрішньовенному введенні Аніфролумабу яванським макакам (дослідження SNBL.263.11; відповідно до вимог GLP)</p> <p>Було проведено дослідження пренатального та постнатального розвитку (звіт SNBL.263.11) яванських макак після в/в введення Аніфролумабу. У цьому дослідженні вагітні яванські макаки (16–17 тварин у кожній групі) отримували раз на два тижні в/в інфузії в дозі 0 (контрольна група), 30 або 60 мг/кг Аніфролумабу від 20-го дня вагітності до приблизно 28-го дня лактації (3 дози протягом періоду лактації). Кількість тварин у кожній групі була достатньою для того, щоб забезпечити змістовну інтерпретацію даних (Настанова ICH S6 (R1), 2011, Примітка 5) (Jarvis et al 2010). Не було виявлено жодних пов'язаних з Аніфролумабом-фніа побічних ефектів (для матері, плода або новонародженої тварини) при застосуванні досліджених доз. Вплив Аніфролумабу-фніа не мав абортивного ефекту, оскільки частота втрат ембріона та плода не змінилася. Крім того, кількість мертвонароджень була порівнянною з контрольною групою та історичними даними про частоту захворюваності в дослідницькому центрі, а ріст і розвиток новонароджених тварин були в межах норми для новонароджених тварин яванських макак, включаючи імунні оцінки (титри імуноглобуліну класу М [IgM] та імуноглобуліну класу G [IgG] після імунізації гемоціаніном лімфи равлика [KLH], імунофенотипування периферичної крові, аналізи крові та гістопатологію лімфоїдних органів [селезінки, тимусу та лімфатичних вузлів]). NOAEL становила 60 мг/кг, що є найвищою дослідженою дозою.</p>
Дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження на нестатевозрілих тваринах не проводились. У завершених токсикологічних дослідженнях токсикологію Аніфролумабу-фніа оцінювали на тваринах віком від 0 до ~6 місяців та від 3 до 7 років (загальноприйняті дослідження з повторними введеннями), що відповідає віку людини від 0 до 2 та від 12 до 21+ років відповідно. У жодному дослідженні не спостерігалось токсичності, безпосередньо пов'язаної з Аніфролумабом-фніа, і не спостерігалось відмінностей у профілі токсичності залежно від віку.
б) Місцева переносимість	Місцеву переносимість оцінювали за допомогою клінічних (оцінка за шкалою Дрейзе), макроскопічних та гістопатологічних досліджень місць інфузії/ін'єкцій Аніфролумабу-фніа під час досліджень токсичності у разі одноразового (звіт 7140-142) та повторних введень

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	(звіти SNBL.263.01 та дослідження 7140-129). У місцях інфузії/ін'єкції не відзначалося жодних побічних змін, пов'язаних з застосуванням Аніфролумабу-фнія.
7) Додаткові дослідження токсичності:	
Антигенність (утворення антитіл)	Відповідно до настанов ICH S6(R1), ICH S8 (Дослідження імунотоксичності лікарських засобів для медичного застосування) та галузевих інструкцій (Доклінічна оцінка безпеки імунотоксичного потенціалу лікарських засобів і біологічних препаратів; червень 2023 р.), не проводилось окремих оцінювань антигенності/імуногенності або імунотоксичності Аніфролумабу-фнія. Натомість ці кінцеві точки оцінювалися в межах досліджень токсичності в разі повторних введень препарату. Як і очікувалося щодо людського білка, ADA (імуногенність) розвинулися в кількох тварин на етапі введень препарату та/або в період відновлення. Утворення антитіл до лікарського засобу (АЛЗ) не перешкоджало токсикологічній оцінці Аніфролумабу-фнія в цьому дослідженні, оскільки рівні біоактивного Аніфролумабу-фнія в сироватці зберігалися протягом усього дослідження.
Імунотоксичність	У доклінічних дослідженнях при оцінюванні імунітету (імунофенотипування [активовані Т-клітини, популяції NK-клітин, В-клітин, Т-хелперів і регуляторних Т-клітин та коекспресія рецепторів 2 Fc як на моноцитах, так і на лімфоцитах], аналізи крові та патофізіологічні дослідження імунних тканин) у тварин, яким вводили Аніфролумаб-фнія протягом 39 тижнів, не було виявлено несприятливого впливу на імунну систему, пов'язаного з досліджуванним препаратом. Подібним чином, не було виявлено жодних пов'язаних з Аніфролумабом-фнія побічних ефектів на Т-клітинну залежну відповідь на антиген (антитіла до KLN) у яванських макак.
Дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводились.
Лікарська залежність	Дослідження залежності від Аніфролумабу-фнія не проводились, оскільки під час досліджень фармакології безпеки та токсичності повторних доз або під час клінічних досліджень не було переконливих доказів будь-якого несприятливого впливу на центральну та периферичну нервову систему.
Токсичність метаболітів	Аніфролумаб-фнія є моноклональним антитілом, тому передбачається, що він метаболізується шляхом розпадання до малих пептидів та амінокислот; отже, дослідження токсичності метаболітів не проводились.
Токсичність домішок	Не було виявлено домішок, що викликали б занепокоєння та вимагали проведення досліджень токсичності домішок.
Інше	Аніфролумаб-фнія оцінювали на предмет його здатності зв'язувати нецільові тканини або рецептори. Аніфролумаб-фнія є цілком людським моноклональним антитілом, тому було проведено дослідження перехресної реактивності тканин з використанням панелей здорових тканин мавпи та людини, згідно з рекомендаціями в настанові Управління США з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) «Аспекти, які слід враховувати при

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



виробництві та тестуванні препаратів на основі моноклональних антитіл для людини» (настанова FDA, 1997). У дослідженні перехресної реактивності тканин, що відповідало вимогам GLP, кон'юговану з барвниками Alexa Fluor форму Аніфролумабу-фніа (MEDI-546-Alexa488) оцінювали у концентраціях 2 мкг/мл та 10 мкг/мл з використанням кріозрізів нормальних тканин людини та яванських макак (звіти IM1595 та IM1596). У дослідженні перехресної реактивності тканин людини специфічне для Аніфролумабу-фніа фарбування спостерігалось в епітелії, ендотелії, мезотелії, моонуклеарних клітинах та веретеноподібних/дендритних клітинах у всіх досліджуваних зразках тканин людини. Аніфролумабу-фніа також фарбував ауербахові сплетення шлунково-кишкового тракту, клітини клубочків нирок, зернисті клітини яєчників, бета-клітини підшлункової залози, головні клітини парашитоподібної залози, ендокринні клітини та пітуїцити гіпофіза, децидуальні клітини плаценти та сперматогенні клітини яєчка. Розподіл специфічного для Аніфролумабу-фніа фарбування на панелі тканин людини узгоджувався з опублікованими повідомленнями про широку експресію IFNAR у тканинах (de Weerd et al 2007). У дослідженні на яванських макаках специфічне для Аніфролумабу-фніа фарбування було присутнє в епітелії, ендотелії, мезотелії, моонуклеарних клітинах, веретеноподібних/дендритних клітинах, а також у внутрішньосудинному та витікаючому білковому матеріалі (сироватці) в усіх досліджених зразках тканин яванських макак. Аніфролумабу-фніа також фарбував ауербахові сплетення шлунково-кишкового тракту, сплетення Мейснера в стравоході, клітини клубочків нирок, зернисті клітини яєчників, бета-клітини підшлункової залози, головні клітини парашитоподібної залози, ендокринні клітини та пітуїцити гіпофіза, децидуальні клітини плаценти та сперматогенні клітини яєчка. Результати, отримані при фарбуванні Аніфролумабом-фніа тканин людини та яванських макак, узгоджуються з опублікованими повідомленнями про широку експресію IFNAR у тканинах і додатково підтверджують, що яванські макаки є релевантною токсикологічною моделлю.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

У підсумку слід зазначити, що відповідно до настанови ICH S6 (R1) компанія АстраЗенека провела адекватні доклінічні дослідження безпеки Аніфролумабу-фніа в яванських макаках, які підходять для підтвердження реєстраційного посвідчення Аніфролумабу-фніа за умови застосування рекомендованої дози, шляху введення та схеми лікування за запропонованим показанням. Ці доклінічні дані з безпеки також забезпечують адекватні межі експозиції препарату в діапазоні між NOAEL у 39-тижневому дослідженні в разі повторних в/в введень (у дозі 50 мг/кг; NOAEL не враховує артеріїт), NOAEL у дослідженні пре- та постнатального розвитку з в/в введенням (у дозі 60 мг/кг) та максимальною рекомендованою дозою для людини (МРДЛ) у дозі 300 мг в/в кожні 4 тижні. Межі безпеки були розраховані з використанням спостережуваної рівноважної експозиції при NOAEL (для 39-тижневого дослідження та дослідження пре- і постнатального розвитку) до значень експозиції при МРДЛ на 48–52-му тижні, прогнозованих на основі клінічної популяційної фармакокінетичної моделі (див. звіт про популяційний ФК аналіз Аніфролумабу, модуль 5.3.3.5), з урахуванням відмінностей у частоті введення препарату тваринам і людині. Оскільки статус за тестом на генну сигнатуру (профіль генної експресії) IFN I типу було визначено як коваріату кліренсу, було враховано експозицію при МРДЛ як для високого, так і для низького статусу за тестом на генну сигнатуру IFN

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



<p>I типу. Згідно з найконсервативнішим підходом (що базується на експозиції на рівні МРДЛ у суб'єктів з низьким результатом тесту на генну сигнатуру IFN), межі безпеки становлять приблизно 58 для AUC та 33 для C_{max} для 39-тижневого дослідження та приблизно 28 для AUC та 17 для C_{max} для розширеного дослідження пре- та постнатального розвитку. Ці доклінічні дані з безпеки також забезпечують адекватні межі експозиції між NOAEL у 39-тижневому дослідженні в разі повторних п/ш введень (у дозі 15 мг/кг; NOAEL), NOAEL у дослідженні пре- та постнатального розвитку в/в (у дозі 60 мг/кг) та МРДЛ у дозі 120 мг п/ш щотижня. Межі безпеки були розраховані з використанням спостережуваної рівноважної експозиції при NOAEL (для 39-тижневого дослідження та дослідження пре- і постнатального розвитку) до значень експозиції при МРДЛ, прогнозованих на основі клінічної популяційної фармакокінетичної моделі (див. звіт про популяційний ФК-аналіз Аніфролумабу, модуль 5.3.3.5), з урахуванням відмінностей у частоті введення препарату тваринам і людині. У результаті межі безпеки становлять приблизно 52 для AUC та 51 для C_{max} для 39-тижневого дослідження та приблизно 28 для AUC та 38 для C_{max} для розширеного дослідження пре- та постнатального розвитку.</p>	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	/підпис/
	(підпис) Тімоті Скотт Манретц (Timothy Scott Manretz)
	(ПІБ)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

Список використаної літератури

Chamanza R, Parry NM, Rogerson P, Nicol JR, Bradley AE. Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates. Toxicologic pathology. 2006;34(4):357-63.

de Weerd NA, Samarajiwa SA, Hertzog PJ. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. J Biol Chem. 2007;282(28):20053-7.

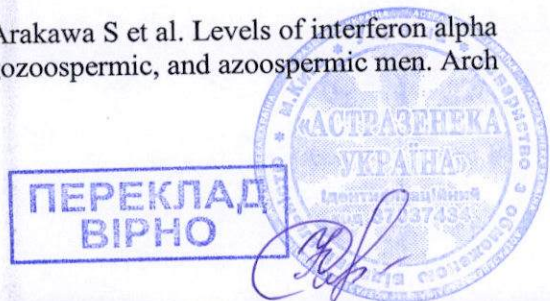
Dejucq N, Dugast I, Ruffault A, van der Meide PH, Jegou B. Interferon-alpha and -gamma expression in the rat testis. Endocrinology. 1995;136(11):4925-31.

Dejucq N, Chousterman S, Jegou B. The testicular antiviral defense system: localization, expression, and regulation of 2'5' oligoadenylate synthetase, double-stranded RNA-activated protein kinase, and Mx proteins in the rat seminiferous tubule. J Cell Biol. 1997;139(4):865-73.

Dejucq N, Lienard MO, Guillaume E, Dorval I, Jegou B. Expression of interferons-alpha and -gamma in testicular interstitial tissue and spermatogonia of the rat. Endocrinology. 1998;139(7):3081-7.

Erpenbach KH. Systemic treatment with interferon-alpha 2B: an effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. J Urol. 1991;146(1):54-6.

Fujisawa M, Fujioka H, Tatsumi N, Inaba Y, Okada H, Arakawa S et al. Levels of interferon alpha and gamma in seminal plasma of normozoospermic, oligozoospermic, and azoospermic men. Arch Androl. 1998;40(3):211-4.



- Hekman AC, Trapman J, Mulder AH, van Gaalen JL, Zwarthoff EC. Interferon expression in the testes of transgenic mice leads to sterility. *J Biol Chem.* 1988;263(24):12151-5.
- Hibi H, Yokoi K, Yamamoto M. Effects of alpha-interferon on sperm production, concentration, and motility in the rat. *Int J Urol.* 1997;4(6):603-7.
- Hwang SY, Hertzog PJ, Holland KA, Sumarsono SH, Tymms MJ, Hamilton JA et al. A null mutation in the gene encoding a type I interferon receptor component eliminates antiproliferative and antiviral responses to interferons alpha and beta and alters macrophage responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(24):11284-8.
- Iwakura Y, Asano M, Nishimune Y, Kawade Y. Male sterility of transgenic mice carrying exogenous mouse interferon-beta gene under the control of the metallothionein enhancer-promoter. *EMBO J.* 1988;7(12):3757-62.
- Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF. The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology.* 2010;89(3):175-87.
- Melaine N, Lienard MO, Guillaume E, Ruffault A, Dejuq-Rainsford N, Jegou B. Production of the antiviral proteins 2'5'oligoadenylate synthetase, PKR and Mx in interstitial cells and spermatogonia. *J Reprod Immunol.* 2003;59(1):53-60.
- Muller U, Steinhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM et al. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science.* 1994;264(5167):1918-21.
- Pal G. The effects of pegylated interferon--alpha2B on mumps orchitis. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(9):612-4, 7.
- Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology.* 2017;6(9):576-88.
- Satie AP, Mazaud-Guittot S, Seif I, Mahe D, He Z, Jouve G et al. Excess type I interferon signaling in the mouse seminiferous tubules leads to germ cell loss and sterility. *J Biol Chem.* 2011;286(26):23280-95.
- Starace D, Galli R, Paone A, De Cesaris P, Filippini A, Ziparo E et al. Toll-like receptor 3 activation induces antiviral immune responses in mouse sertoli cells. *Biol Reprod.* 2008;79(4):766-75.
- Ulusoy E, Cayan S, Yilmaz N, Aktas S, Acar D, Doruk E. Interferon alpha-2b may impair testicular histology including spermatogenesis in a rat model. *Arch Androl.* 2004;50(5):379-85.
- Yamamoto M, Miyake K. Successful use of interferon for male infertility. *The Lancet.* 1994;344(8922):614.
- Yapanoglu T, Kocaturk H, Aksoy Y, Alper F, Ozbey I. Long-term efficacy and safety of interferon-alpha-2B in patients with mumps orchitis. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(4):867-71.
- Yeniyol CO, Sorguc S, Minareci S, Ayder AR. Role of interferon-alpha-2B in prevention of testicular atrophy with unilateral mumps orchitis. *Urology.* 2000;55(6):931-3.



1

Clinical study report №2

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	SAPHNELO (INN: <i>Anifrolumab</i>)
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden (Batch release)
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) <i>Other medicinal product</i> <i>New active substance</i>
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus (D3461C00004)
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	from 9 July 2015 till 6 December 2018
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Argentina, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, France, Germany, Japan, Lithuania, Mexico, RF, South Africa, South Korea, Spain, USA
9. Number of trial subjects	planned: approximately 360 subjects (randomised in a 1:1 ratio) actual: 362 patients (anifrolumab 300 mg group (n=180), placebo group (n=182))
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary Objective</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on disease activity as measured by the difference in the proportion of patients who achieve a BICLA response at Week 52 <p>Key Secondary Objectives</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the proportion of patients with a BICLA response at Week 52 in the type I IFN gene signature test high subgroup To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the proportion of patients who achieved an OCS dose ≤ 7.5 mg/day at Week 40, which was maintained through Week 52 in the subgroup of patients with baseline OCS ≥ 10 mg/day To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the proportion of patients with a $\geq 50\%$ reduction in CLASI activity score at Week 12 in the subgroup of patients with baseline CLASI activity score ≥ 10


	<ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the proportion of patients with $\geq 50\%$ reduction in joint counts at Week 52 in the subgroup of patients with ≥ 6 swollen and ≥ 6 tender joints at baseline • To evaluate the effect of anifrolumab 300 mg compared to placebo on the annualized flare rate through 52 weeks <p>Other secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To assess the difference between anifrolumab 300 mg and placebo on measures of disease activity including levels of SRI response, the individual components of SRI and BICLA, the number of swollen and tender joints at Week 52, the LLDAS, as well as SRI and BICLA over time • To assess the difference between anifrolumab 300 mg and placebo on measures of organ damage, ie, SDI at Week 52 • To assess the difference between anifrolumab 300 mg and placebo on patient-reported health status, health-related QoL, and other patient-reported outcome measures of fatigue, pain, patient global assessment, and work productivity at Week 52 • To evaluate the pharmacokinetics, immunogenicity, and pharmacodynamics of anifrolumab 300 mg • To evaluate the safety and tolerability of anifrolumab 300 mg
11. Clinical trial design	<p>This was a phase III, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of an intravenous (IV) treatment regimen of anifrolumab 300 mg versus placebo in adult patients (18 to 70 years of age) with moderate to severe, autoantibody-positive SLE while receiving standard of care treatment</p> <p>Fixed IV dose of anifrolumab 300 mg or placebo every 4 weeks (Q4W) for a total of 13 doses</p>
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aged 18 through 70 years at the time of screening 2. Written informed consent and any locally required authorisation obtained from the subject prior to performing any protocol-

	<p>related procedures, including screening evaluations</p> <p>3. Completion of all screening procedures needed to determine subject eligibility and stratification within 30 days after signing the informed consent form (ICF)</p> <p>4. Weigh ≥ 40.0 kg at screening</p> <p>5. Adequate peripheral venous access</p> <p>6. Diagnosis of paediatric or adult SLE with a diagnosis of SLE according to the ACR 1982 revised criteria ≥ 24 weeks prior to signing the ICF</p> <p>7. Currently receiving at least 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Where prednisone is the single SOC medication, a dose of oral prednisone ≥ 7.5 mg/day but ≤ 40 mg/day (or prednisone equivalent) for a minimum of 8 weeks prior to Day 1. In addition, the dose of oral prednisone or prednisone equivalent the subject is taking must be stable for a minimum of 2 weeks prior to randomisation • Where prednisone is not the single SOC medication, a dose of oral prednisone ≤ 40 mg/day (or prednisone equivalent) for a minimum of 2 weeks prior to signing of the ICF. In addition, the dose of oral prednisone or prednisone equivalent the subject is taking must be stable for a minimum of 2 weeks prior to randomisation • Any of the following medications administered for a minimum of 12 weeks prior to signing the informed consent, and at a stable dose for a minimum of 8 weeks prior to signing the informed consent through Day 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azathioprine ≤ 200 mg/day ○ Antimalarial (eg, chloroquine, hydroxychloroquine, quinacrine) ○ Mycophenolate mofetil ≤ 2 g/day or mycophenolic acid ≤ 1.44 g/day ○ Oral, subcutaneous (SC), or intramuscular methotrexate ≤ 25 mg/week ○ Mizoribine ≤ 150 mg/day
<p>13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength</p>	<p>IV dose of 300 mg anifrolumab every 4 weeks (Q4W) 150 mg/mL solution of anifrolumab (clear colourless to slightly yellow) intended for IV administration following dilution into 0.9% saline. Each vial of investigational product or placebo contains 1.3 mL fill volume</p>
<p>14. Reference product, dose, mode of administration and strength</p>	<p>Solution (clear) intended for IV administration following dilution into 0.9% saline. Each vial</p>

	of investigational product or placebo contains 1.3 mL fill volume
15. Concomitant therapy	Either prednisone or equivalent, an antimalarial, azathioprine, mizoribine, mycophenolate mofetil or mycophenolic acid, or methotrexate
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>1. The proportion of patients who achieved BICLA response at Week 52, defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of all baseline BILAG-2004 A to B/C/D and baseline BILAG-2004 B to C/D, and no BILAG-2004 worsening in other organ systems (worsening defined as ≥ 1 new BILAG-2004 A or ≥ 2 new BILAG-2004 B); • No worsening from baseline in SLEDAI-2K (worsening defined as an increase of > 0 points); • No worsening from baseline in the patients' lupus disease activity (worsening defined as an increase ≥ 0.30 points on a 3-point PGA VAS); • No discontinuation of IP; • No use of restricted medications beyond the protocol-allowed threshold before assessment <p>2. The proportion of patients in the type I IFN gene signature test high subgroup who achieved a BICLA response at Week 52 (see definition for primary efficacy objective/variable)</p> <p>3. The proportion of patients who maintained OCS reduction, defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achieved an OCS dose ≤ 7.5 mg/day prednisone or equivalent at Week 40; • Maintained an OCS dose ≤ 7.5 mg/day prednisone or equivalent from Week 40 to Week 52; • No discontinuation of IP; • No use of restricted medications beyond the protocol-allowed threshold before assessment <p>4. The proportion of patients with a 50% reduction in CLASI activity score compared to baseline, defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achieved $\geq 50\%$ reduction in CLASI activity score at Week 12 compared to baseline; • No discontinuation of IP; • No use of restricted medications beyond the protocol-allowed threshold before assessment

	<p>5. The proportion of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in number of swollen and tender joints, defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achieved $\geq 50\%$ reduction in number of both swollen and tender joints, separately; and • No discontinuation of IP; • No use of restricted medications beyond the protocol-allowed threshold before assessment
17. Criteria for evaluation safety	<ol style="list-style-type: none"> 1. The incidence of AEs (including SAEs, DAEs, and AESIs) during the study; 2. Changes from baseline in clinical laboratory tests, vital signs, and 12-lead ECG; 3. Changes from baseline in physical examination, and Cushingoid features; 4. The proportion of patients with modified SELENA Flare Index based flares at Weeks 24 and 52; 5. Proportion of patients with C-SSRS suicidal ideation or behaviour by category and composite scores; 6. Change from baseline in PHQ-8 total score
18. Statistical methods	<p>Analysis set</p> <ul style="list-style-type: none"> • All subjects analysis set This analysis set will comprise all subjects screened for the study and will be used for reporting disposition and screening failures. • Full analysis set (FAS) The full analysis set will be used as the primary population for reporting efficacy and safety data. This comprises all subjects randomised into the study who receive at least 1 dose of investigational product and will be analysed according to randomised treatment (modified Intention-To-Treat). Any major deviations from randomised treatment will be listed and considered when interpreting the safety data. <p>Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) approach The proportion of patients achieving BICLA response in the anifrolumab treatment group will be compared to that in the placebo group using a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) approach stratified by the same stratification factors as for the randomization.</p>

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	The population had a median age of 43.0 years and was predominantly female (93.4%) and White (59.9%).
20. Efficacy results	<p>Patients treated with anifrolumab 300 mg had a statistically significant and clinically meaningful benefit in overall disease activity, as measured by BICLA response rates at Week 52, compared with patients in the placebo group (47.8% vs 31.5%; difference 16.3%, 95% confidence interval [CI] 6.3 to 26.3; $p=0.0013$), with a numerical difference for the anifrolumab 300 mg group compared with the placebo group beginning at Week 8 that was maintained throughout the treatment period.</p> <p>For type I IFN gene signature test high patients, the BICLA response rates at Week 52 were consistent with those in the overall population, with a statistically significant and clinically meaningful reduction in overall disease activity in patients treated with anifrolumab 300 mg compared with placebo (difference 17.3%, 95% CI 6.5 to 28.2; $p=0.0022$).</p> <p>For the subgroup of patients with OCS ≥ 10 mg/day at baseline, a statistically significant and clinically meaningful benefit following treatment with anifrolumab was observed, with a higher proportion of patients in the anifrolumab 300 mg group able to taper their OCS dose to ≤ 7.5 mg/day at Week 40 and maintain this lower dose through Week 52 compared with the placebo group (difference 21.2%, 95% CI 6.8 to 35.7; $p=0.0135$).</p> <p>There was no notable difference between treatments in the proportion of patients with at least a 50% reduction in swollen and tender joint counts at Week 52 (difference 4.7%; 95% CI -10.6 to 20.0; $p=0.5469$).</p> <p>The annualized rate of flares through Week 52 was numerically lower in the anifrolumab 300 mg group compared with the placebo group; however, the difference between treatments was not statistically significant (rate ratio 0.67; 95% CI 0.48 to 0.94; $p=0.0809$).</p>
21. Safety results	Treatment with anifrolumab 300 mg was well tolerated as the majority of adverse events (AEs) were nonserious, mild or moderate in intensity, and did not lead to discontinuation of IP.

	<p>For the combined treatment and follow-up periods, a higher proportion of patients in the anifrolumab 300 mg group compared to the placebo group had AEs (90% vs 84.6%) while a lower proportion of patients in the anifrolumab 300 mg group compared to the placebo group had AEs leading to discontinuation of IP (2.8% vs 7.7%); the frequency of serious adverse events (SAEs) was lower in the anifrolumab 300 mg group compared to the placebo group (8.9% vs 18.7%). There was 1 death (pneumonia in the anifrolumab 300 mg group during treatment).</p> <p>The most frequently reported AEs in patients treated with anifrolumab were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, infusion-related reaction, bronchitis, and urinary tract infection.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>This is a Phase 3, multicentre, multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of an IV treatment regimen of 300 mg anifrolumab versus placebo in adult subjects with moderately to severely active, autoantibody-positive SLE while receiving SOC treatment.</p> <p>Treatment with anifrolumab 300 mg demonstrated statistically significant and clinically meaningful benefit in overall disease activity (as defined by BICLA response rate at Week 52), as well as in its steroid-sparing effect and in improving SLE skin manifestations.</p> <p>Anifrolumab 300 mg resulted in rapid, substantial, and sustained neutralization of the type 1 IFN PD signature.</p> <p>Treatment with anifrolumab 300 mg IV Q4W was well-tolerated and has an acceptable safety profile in adult patients.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <hr/> <p>(signature)</p> <p>CATHARINA LINDHOLM</p> <hr/> <p>(full name)</p>

Звіт про клінічне дослідження № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	САФНЕЛО <i>(Міжнародна непатентована назва: Аніфролумаб)</i>
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje, Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція (Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden) <i>(випуск серій)</i>
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНИМ ДОСЬЄ) <i>Інший лікарський засіб Нова діюча речовина</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3, що оцінює ефективність і безпеку аніфролумабу у дорослих пацієнтів з активним системним червоним вовчаком (D3461C00004)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 9 липня 2015 р. по 6 грудня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Бельгія, Бразилія, Болгарія, Канада, Франція, Німеччина, Японія, Литва, Мексика, РФ, Південна Африка, Південна Корея, Іспанія, США
9. Кількість досліджуваних	запланована: приблизно 360 учасників (рандомізованих у співвідношенні 1:1) фактична: 362 пацієнти (група аніфролумабу 300 мг (n=180), група плацебо (n=182))
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Основна мета <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо на активність захворювання, виміряну за різницею у частці пацієнтів, які досягли відповіді на лікування за класифікацією BICLA (Група з комплексного оцінювання червоного вовчака Британських островів) на 52-му тижні Ключові вторинні цілі <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив аніфролумабу в дозі 300 мг порівняно з плацебо на частку пацієнтів, які досягли відповіді на лікування за класифікацією BICLA на 52-му тижні у випробуваній підгрупі з профілем високої експресії гена інтерферону (IFN) типу I Оцінити вплив аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо на частку

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



пацієнтів, які досягли дози пероральних кортикостероїдів (ПКС) $\leq 7,5$ мг/добу на 40-му тижні, яка підтримується до 52-го тижня в підгрупі пацієнтів із початковим рівнем ПКС ≥ 10 мг/добу

- Оцінити вплив аніфролумабу в дозі 300 мг порівняно з плацебо на частку пацієнтів зі зниженням показника активності CLASI (Індекс площі та тяжкості захворювання шкіри при червоному вовчаку) на $\geq 50\%$ на 12-му тижні в підгрупі пацієнтів із вихідним показником активності CLASI ≥ 10
- Оцінити вплив аніфролумабу в дозі 300 мг порівняно з плацебо на частку пацієнтів зі зниженням кількості уражених суглобів на $\geq 50\%$ на 52-му тижні в підгрупі пацієнтів із вихідною кількістю уражених суглобів: ≥ 6 набряклих та ≥ 6 болісних суглобів
- Оцінити вплив аніфролумабу 300 мг порівняно з плацебо на річну частоту спалахів протягом 52 тижнів

Інші вторинні цілі

- Оцінити різницю між аніфролумабом 300 мг і плацебо за показниками активності захворювання, включно з рівнями відповіді ВЛС (відповідь на лікування СЧВ), окремими компонентами ВЛС та класифікації BICLA, а також кількістю опухлих і болісних суглобів на 52-му тижні, LLDAAS (стан низької активності захворювання на вовчак) а також показниками ВЛС і BICLA протягом тривалого часу
- Оцінити різницю між аніфролумабом 300 мг і плацебо щодо показників пошкодження органів, тобто SDI (індекс пошкодження від системного червоного вовчака) на 52-му тижні
- Оцінити різницю між аніфролумабом 300 мг і плацебо за показниками стану здоров'я, повідомленими пацієнтами, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, а також іншими результатами вимірювання втоми, болю, загальної оцінки з боку пацієнта та продуктивності праці на 52-му тижні
- Оцінити фармакокінетику, імуногенність та фармакодинаміку аніфролумабу 300 мг
- Оцінити безпеку та переносимість аніфролумабу 300 мг

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було багатоцентрове, багатонаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази III з оцінювання ефективності та безпеки режиму внутрішньовенного (в/в) лікування аніфролумабом 300 мг порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів (віком від 18 до 70 років) із помірним або тяжким системним червоним вовчаком (СЧВ) із позитивним аналізом на наявність автоантитіл, які отримують стандартне лікування</p> <p>Фіксована внутрішньовенна доза аніфролумабу 300 мг або плацебо кожні 4 тижні (Q4W), загалом 13 доз</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Вік від 18 до 70 років на момент скринінгу2. Наявність письмової інформованої згоди та будь-якого дозволу згідно з місцевими вимогами, отримані від учасника перед виконанням будь-яких процедур, пов'язаних з протоколом, включно зі скринінговими оцінками3. Проведення всіх процедур скринінгу, необхідних для визначення придатності учасника та стратифікації протягом 30 днів після підписання форми інформованої згоди (ICF)4. Маса тіла $\geq 40,0$ кг на момент скринінгу5. Належний периферичний венозний доступ6. Діагноз СЧВ у дітей або дорослих, причому діагноз СЧВ має відповідати переглянутим критеріям ACR (Американського коледжу ревматології) 1982 р. за ≥ 24 тижні до підписання форми ICF7. Отримання наразі принаймні одного з таких препаратів:<ul style="list-style-type: none">• Якщо преднізон є єдиним препаратом стандартної терапії, доза перорального преднізону (або еквіваленту преднізону) $\geq 7,5$ мг/добу, але ≤ 40 мг/добу протягом мінімум 8 тижнів до 1-го дня. Крім того, доза перорального преднізону або еквівалента преднізону, яку приймає учасник, повинна бути стабільною протягом мінімум 2 тижнів до рандомізації• Якщо преднізон не є єдиним препаратом стандартної терапії, доза перорального преднізону (або еквіваленту преднізону) ≤ 40 мг/добу протягом мінімум 2 тижнів до

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>підписання форми ICF. Крім того, доза перорального преднізону або еквівалента преднізону, яку приймає учасник, повинна бути стабільною протягом мінімум 2 тижнів до рандомізації</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-який із наведених нижче препаратів, який застосовувався щонайменше за 12 тижнів до підписання інформованої згоди та в стабільній дозі протягом щонайменше 8 тижнів до підписання інформованої згоди до 1-го дня: <ul style="list-style-type: none"> ○ Азатиоприн ≤ 200 мг/добу ○ Протималярійні препарати (наприклад, хлорохін, гідроксихлорохін, квінакрін) ○ Мікофенолату мофетил ≤ 2 г/добу або мікофенолова кислота $\leq 1,44$ г/добу ○ Метотрексат, що вводиться перорально, підшкірно (ПШ) або внутрішньом'язово, у дозі ≤ 25 мг/тиждень ○ Мізорибін ≤ 150 мг/добу
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Внутрішньовенна доза 300 мг аніфролумабу кожні 4 тижні (Q4W). 150 мг/мл розчин аніфролумабу (від прозорого безбарвного до злегка жовтуватого кольору) призначений для внутрішньовенного введення після розведення 0,9% фізіологічним розчином. Кожен флакон досліджуваного препарату або плацебо має об'єм наповнення 1,3 мл</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Розчин (прозорий) призначений для внутрішньовенного введення після розведення 0,9% фізіологічним розчином. Кожен флакон досліджуваного препарату або плацебо має об'єм наповнення 1,3 мл</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Преднізон або його еквівалент, протималярійний засіб, азатиоприн, мізорибін, мікофенолату мофетил або мікофенолова кислота або метотрексат</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>1. Частка пацієнтів, які досягли відповіді на лікування за класифікацією BICLA на 52-му тижні, визначається як:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зменшення всіх вихідних проявів хвороби за класифікацією BILAG-2004 від класу А до В/С/Д і від класу В до С/Д, відсутність погіршення за класифікацією BILAG-2004 в інших системах органів (погіршення визначається як ≥ 1 новий прояв класу А за BILAG-2004 або ≥ 2 нових проявів класу В за BILAG-2004); • Відсутність погіршення порівняно з вихідним рівнем за індексом SLEDAI-

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>2К (погіршення визначається як збільшення на >0 балів);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсутність погіршення порівняно з вихідним рівнем активності вовчака у пацієнтів (погіршення визначається як збільшення на $\geq 0,30$ бали за 3-бальною шкалою PGA VAS (загальна оцінка пацієнтами за візуальною аналоговою шкалою)); • Відсутність припинення застосування досліджуваного препарату; • Відсутність застосування заборонених лікарських засобів понад порогове значення, дозволене протоколом, до оцінювання <p>2. Частка пацієнтів у випробуваній підгрупі з профілем високої експресії гена інтерферону (IFN) типу I, які досягли відповіді на лікування за класифікацією BICLA на 52-му тижні (див. визначення первинної цілі/змінної ефективності)</p> <p>3. Частка пацієнтів, у яких зберігалася зниження застосування ПКС, визначалася таким чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Досягнуто дози ПКС $\leq 7,5$ мг/добу преднізону або його еквівалента на 40-му тижні; • Підтримується доза ПКС $\leq 7,5$ мг/добу преднізону або його еквівалента з 40 по 52 тиждень; • Відсутність припинення застосування досліджуваного препарату; • Відсутність застосування заборонених лікарських засобів понад порогове значення, дозволене протоколом, до оцінювання <p>4. Частка пацієнтів із 50%-им зменшенням активності за балами індексу активності CLASI порівняно з вихідним станом, що визначається таким чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Досягнуто $\geq 50\%$ зниження індексу активності CLASI на 12-му тижні порівняно з вихідним рівнем; • Відсутність припинення застосування досліджуваного препарату; • Відсутність застосування заборонених лікарських засобів понад порогове значення, дозволене протоколом, до оцінювання <p>5. Частка пацієнтів зі зменшенням на $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем кількості опухлих і болісних суглобів, визначена як:</p>
--	--

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



[Handwritten signature]

	<ul style="list-style-type: none">• Досягнуто $\geq 50\%$ зменшення кількості опухлих і болісних суглобів окремо; і• Відсутність припинення застосування досліджуваного препарату;• Відсутність застосування заборонених лікарських засобів понад порогове значення, дозволене протоколом, до оцінювання
17. Критерії оцінки безпеки	<ol style="list-style-type: none">1. Частота небажаних явищ (НЯ) (включно із серйозними небажаними явищами (СНЯ), смертельними випадками та небажаними явищами, що становлять особливий інтерес (НЯОІ)) під час дослідження;2. Зміни відносно вихідного стану у показниках клінічних лабораторних аналізів, основних показниках життєдіяльності організму та показниках ЕКГ у 12 відведеннях;3. Зміни відносно вихідного стану у показниках фізикального обстеження та кушингоїдних ознаках;4. Частка пацієнтів із загостреннями на 24-му та 52-му тижнях на основі модифікованого індексу спалахів SELENA;5. Частка пацієнтів із суїцидальними ідеями чи поведінкою, що відповідають категоріям та зведеним балам Шкали оцінки інтенсивності суїцидальних тенденцій Колумбійського університету (C SSRS);6. Зміна від вихідного рівня у загальному балі за Шкалою депресії PHQ-8
18. Статистичні методи	<p>Вибірка для аналізу</p> <ul style="list-style-type: none">• Вибірка усіх учасників для аналізу Ця вибірка для аналізу включатиме всіх учасників, відібраних для дослідження, і використовуватиметься для звітування про розподіл та помилки скринінгу.• Повна вибірка пацієнтів для аналізу (FAS) Повна вибірка пацієнтів для аналізу буде використовуватися як основна популяція для звітування про ефективність і безпеку. Сюди входять усі учасники, рандомізовані для участі у дослідженні, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату та будуть проаналізовані відповідно до лікування, призначеного шляхом рандомізації (модифікована популяція, якій було призначено лікування). Будь-які серйозні відхилення від лікування,

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>призначеного шляхом рандомізації, будуть перераховані та враховані під час інтерпретації даних безпеки.</p> <p>Підхід Кохрана-Мантеля-Гензеля (СМН) Частку пацієнтів, які досягли відповіді на лікування за класифікацією ВІСЛА у групі лікування аніфролумабом, порівнювали з такою в групі плацебо за допомогою підходу Кохрана-Мантеля-Гензеля (СМН), стратифікованого за тими самими факторами стратифікації, що застосовувалися і для рандомізації.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Популяція мала середній вік 43,0 роки і була переважно представлена жінками (93,4%) і особами європеїдної раси (59,9%).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Пацієнти, які отримували аніфролумаб у дозі 300 мг, мали статистично значущі та клінічно вагомі переваги за показниками загальної активності захворювання, що визначалися за показниками відповіді ВІСЛА на 52-му тижні, порівняно з пацієнтами в групі плацебо (47,8% проти 31,5%; різниця 16,3%, 95% довірчий інтервал [ДІ] від 6,3 до 26,3; $p=0,0013$), з чисельною різницею для групи аніфролумабу 300 мг порівняно з групою плацебо, починаючи з 8-го тижня, яка зберігалася протягом усього періоду лікування.</p> <p>Для пацієнтів із профілем високої експресії гена інтерферону типу I показники відповіді ВІСЛА на 52-му тижні відповідали показникам у загальній популяції зі статистично значущим і клінічно вагомим зниженням загальної активності захворювання у пацієнтів, які отримували аніфролумаб у дозі 300 мг, порівняно з плацебо (різниця 17,3%, 95% ДІ від 6,5 до 28,2; $p=0,0022$).</p> <p>Для підгрупи пацієнтів із ПКС ≥ 10 мг/добу на початковому етапі спостерігалася статистично значуща та клінічно вагома користь після лікування аніфролумабом, причому більша частка пацієнтів у групі аніфролумабу 300 мг спромоглася зменшити свою дозу ПКС до $\leq 7,5$ мг/добу на 40-му тижні та підтримувати цю нижчу дозу до 52-го тижня порівняно з групою плацебо (різниця 21,2%, 95% ДІ від 6,8 до 35,7; $p=0,0135$).</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>Не було відзначено помітної різниці між групами лікування у частці пацієнтів зі зменшенням принаймні на 50% кількості набряклих і болючих суглобів на 52-му тижні (різниця 4,7%; 95% ДІ від -10,6 до 20,0; $p=0,5469$).</p> <p>Річна частота спалахів до 52-го тижня була чисельно нижчою в групі аніфролумабу 300 мг порівняно з групою плацебо, однак різниця між групами лікування не була статистично значущою (співвідношення частот 0,67; 95% ДІ від 0,48 до 0,94; $p=0,0809$).</p>
21. Результати безпеки	<p>Лікування аніфролумабом у дозі 300 мг добре переносилося, оскільки більшість небажаних явищ (НЯ) були несерйозними, легкими або помірними за інтенсивністю, і не призводили до припинення застосування досліджуваного препарату.</p> <p>Що стосується періодів комбінованого лікування та подальшого спостереження, більша частка пацієнтів у групі аніфролумабу 300 мг порівняно з групою плацебо мала небажані явища в цілому (90% проти 84,6%), в той час як менша частка пацієнтів у групі аніфролумабу 300 мг порівняно з групою плацебо мала небажані явища, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату (2,8% проти 7,7%); частота серйозних небажаних явищ (СНЯ) була загалом нижчою у групі аніфролумабу 300 мг порівняно з групою плацебо (8,9% проти 18,7%). Був зафіксований 1 летальний випадок (пневмонія в групі аніфролумабу 300 мг під час лікування).</p> <p>Найчастішими небажаними явищами у пацієнтів, які отримували аніфролумаб, були інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, реакція, пов'язана з інфузією, бронхіт та інфекція сечовивідних шляхів.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>Це було багатоцентрове, багатонаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3 з оцінювання ефективності та безпеки режиму внутрішньовенного лікування аніфролумабом 300 мг порівняно з плацебо у пацієнтів із помірним або тяжким активним системним червоним вовчаком (СЧВ) із позитивним аналізом на наявність</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>автоантитіл, які отримують стандартне лікування.</p> <p>Лікування аніфролумабом 300 мг. Лікування аніфролумабом 300 мг продемонструвало статистично значущу та клінічно вагому користь щодо загальної активності захворювання (як визначено частотою відповіді за класифікацією BICLA на 52-му тижні), а також щодо його стероїд-збережувального ефекту та покращення шкірних проявів СЧВ.</p> <p>Аніфролумаб у дозі 300 мг призводив до швидкої, значної та тривалої нейтралізації високої експресії гена інтерферону IFN PD 1 типу.</p> <p>Лікування аніфролумабом у дозі 300 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні добре переносилося та мало прийнятний профіль безпеки у дорослих пацієнтів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/</p> <hr/> <p>(підпис) КАТАРИНА ЛІНДХОЛЬМ (CATHARINA LINDHOLM)</p> <hr/> <p>(ПІБ)</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

