ЗВІТ

про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ОБАДЖІО®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
2) проведені дослідження	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	**Фармакологічна характеристика *in vitro*** Терифлуномід досліджували на лімфоцитах селезінки мишей, стимульованих до проліферації ліпополісахаридом (20 мкг/мл), фітогемаглютиніном (3 мкг/мл) або конканаваліном А (Con A) (3 мкг/мл). Проліферацію визначали за допомогою аналізу з використанням MTT (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід). Терифлуномід пригнічував проліферацію у залежний від концентрації спосіб (1–100 мкМ), демонструючи подібні ефекти на відповіді, викликані всіма 3 мітогенами (значення IC_{50} не розраховували). У дослідженнях на спленоцитах щурів терифлуномід пригнічував стимульовану за допомогою Con A проліферацію (визначену за допомогою включення [3H] тимідину) у залежний від концентрації спосіб зі значеннями IC_{50} 93,7 нМ та 102 нМ. Додавання уридину (30 мкМ) до оброблених терифлуномідом культур повністю усувало пригнічення проліферації клітин. Досліджувався вплив терифлуноміду на активацію, проліферацію та життєздатність різних популяцій лімфоцитів у мононуклеарних клітинах периферичної крові (МКПК), виділених від здорових добровольців. МКПК були отримані з крові 4 здорових донорів і забарвлені флуоресцентним барвником (CellTraceTM Violet) для моніторингу проліферації методом проточної цитофлуориметрії. Антитіла до CD3 стимулювали проліферацію у всіх досліджуваних підгрупах Т-клітин у популяції МКПК (популяції, що експресують CD3 у поєднанні з CD4, CD8 або CXCR5). Терифлуномід (25 і 100 мкМ) пригнічував проліферацію у кожній з цих підгруп залежним від концентрації чином. Додавання екзогенного уридину (50 мкМ) призводило до значної реверсії пригнічення при обох концентраціях терифлуноміду в усіх підгрупах Т-клітин ($p < 0,0500$ для всіх груп). Лікування антитілами до CD3 значно активувало Т-

	клітини, що експресують CD3. Терифлуномід пригнічував цю активацію залежним від концентрації чином, і це усувалося додаванням екзогенного уридину. У цьому ж дослідженні CpG-олігодезоксинуклеотид, агоніст toll-подібного рецептора-9, використовували для індукції проліферації CD19+ В-клітин. Терифлуномід значно пригнічував проліферацію в цій популяції в обох досліджуваних концентраціях (25 і 100 мкМ). CD19+ В-клітини значно активувалися CpG-олігодезоксинуклеотидом, що визначалося за збільшенням експресії CD80 ($p = 0,0006$). Терифлуномід у концентрації 100 мкМ призводив до невеликого, але достовірного зниження середнього відсотка активованих В-клітин. Нижча досліджувана концентрація терифлуноміду (25 мкМ) мала незначний ефект. Правцевий анатоксин *in vitro* стимулював проліферацію в популяції клітин пам'яті, що експресують CD3+, CD4+, CD45RO. Терифлуномід в обох досліджуваних концентраціях (25 і 100 мкМ) пригнічував проліферацію в цій популяції. Додавання екзогенного уридину (50 мкМ) призводило до значного зменшення пригнічення терифлуномідом ($p < 0,0500$). Активація Т-клітин, що визначалася за зміною експресії CCR7 (втрата CCR7), була індукована правцевим анатоксином. Однак ця активація не була статистично значущою. Отже, не спостерігалося суттєвих відмінностей в активації цих стимульованих правцевим анатоксином клітин у присутності будь-якої з концентрацій терифлуноміду. На життєздатність популяції лімфоцитів, стимульованих антитілом до CD3, терифлуномід у концентрації 25 мкМ суттєво не впливав. Спостерігалося невелике, але достовірне зниження життєздатності стимульованих антитілами до CD3 клітин, оброблених вищою концентрацією терифлуноміду (100 мкМ) (життєздатність 93,15 % проти 96,18% у контрольних клітинах, $p = 0,0392$). Не спостерігалося значного впливу терифлуноміду в будь-якій з концентрацій на життєздатність ні в популяціях лімфоцитів, стимульованих правцевим анатоксином, ні в популяціях лімфоцитів, стимульованих CpG-олігодезоксинуклеотидом. На панелі з понад 100 рецепторів, ферментів та іонних каналів терифлуномід (10 мкМ) не чинив пригнічення більше ніж на 50 % у жодному з аналізів, в яких він був протестований. Спостерігався незначний потенціюючий вплив в аналізах з циклооксигеназою-1 (-37 %) та пуринергічними рецепторами (-44 %). Терифлуномід лише слабко заміщував зв`язування ліганду з рецепторами 5-HT1D із хвостатого ядра великої рогатої худоби (пригнічення на 22 % специфічного зв'язування у контролі), зв`язування прогестерону з рецепторами клітин MCF-7 (рак молочної залози людини) (цитозоль) та зв'язування тиреотропного гормону з рецепторами з печінки щурів (пригнічення на 21 % контрольного специфічного зв'язування у кожному випадку) та пригнічував

	конститутивну ендотеліальну синтазу оксиду азоту (NOS) у культурі ендотеліальних клітин пупкової вени людини (HUV-EC-C) (пригнічення на 24 % від контрольних значень). Терифлуномід практично не впливав на інші рецептори, іонні канали або ферменти. **Фармакологічна характеристика *in vivo*** ***Вплив на неврологічний дефіцит, функцію нейронів і патологію спинного мозку в моделях ЕАЕ у гризунів*** У моделі експериментального аутоімунного (або алергічного) енцефаломієліту (ЕАЕ) у мишей лінії SJL/J, індукованого протеоліпідним білком мієліном, щоденне пероральне введення терифлуноміду (20 мг/кг), починаючи з 1-го дня після індукції захворювання, відстрочувало початок симптомів ЕАЕ приблизно на один тиждень та значно знижувало максимальні та кумулятивні показники захворювання. Менша доза (10 мг/кг) не впливала на жоден з оцінюваних параметрів. Терифлуномід досліджували на двох моделях гострого ЕАЕ у щурів, індукованого гомогенатами спинного мозку. У щурів лінії Lew/CrlBR при введенні дози 10 мг/кг під час індукції захворювання терифлуномід зменшував симптоми паралічу на 90 %. У щурів лінії Lewis при введенні після початку спалаху захворювання терифлуномід (3 або 10 мг/кг) послаблював симптоми та запобігав втраті маси тіла. Терифлуномід вводили перорально один раз на добу щурам лінії DA, у яких ЕАЕ був індукований гомогенатом спинного мозку щурів. Різні режими дозування оцінювали під час прогресування ЕАЕ, починаючи лікування через 1 день після імунізації (профілактичне), під час появи симптомів неврологічного захворювання (початок) та під час ремісії симптомів неврологічного захворювання (ремісія). Профілактичне введення терифлуноміду щурам DA суттєво змінювало перебіг захворювання. При введенні дози 3 мг/кг поява симптомів захворювання затримувалася на 4–7 днів порівняно з контрольним введенням носія лікарського засобу. Доза 10 мг/кг послаблювала симптоми захворювання протягом усього періоду дослідження. Крім того, терифлуномід (3 та 10 мг/кг) значно знижував кумулятивний та максимальний показники активності захворювання. Гістопатологічний аналіз показав, що запалення, демієлінізація та втрата аксонів значно зменшувалися (від 80 до 90 %) при застосуванні терифлуноміду (10 мг/кг) порівняно з контрольним введенням носія лікарського засобу. При введенні на початку розвитку захворювання (терапевтичний режим), терифлуномід (1, 3 або 10 мг/кг перорально один раз на добу) швидко усував симптоми захворювання зі значним зниженням максимального ($p < 0,05$; загалом) та кумулятивного показників активності захворювання порівняно зі щурами, які отримували носій лікарського засобу ($p < 0,01$; для терифлуноміду дозою

	3 або 10 мг/кг). Гістопатологічний аналіз спинного мозку щурів з ЕАЕ показав статистично значуще зменшення запалення, демієлінізації та втрати аксонів при застосуванні 10 мг/кг. При першому введенні терифлуноміду під час підтвердженої ремісії захворювання, коли всі щури досягли однакових максимальних неврологічних показників, як 3 мг/кг, так і 10 мг/кг перорально зменшували кумулятивні показники протягом подальшого перебігу захворювання. Гістопатологічний аналіз спинного мозку щурів, які отримували дозу 10 мг/кг, показав статистично значуще зменшення запалення, демієлінізації та втрати аксонів. Нижча доза (3 мг/кг) зменшувала запалення і зберігала аксони, але не впливала на демієлінізацію. Наприкінці цього самого дослідження було проведено електрофізіологічне вимірювання соматосенсорних викликаних потенціалів (ССВП) у щурів, які отримували терапевтичний режим терифлуноміду на початку захворювання та в період ремісії. Введення терифлуноміду (10 мг/кг) на початку захворювання запобігало як зниженню амплітуди хвилі, так і збільшенню латентного часу до початку хвилі порівняно з контрольним введенням носія лікарського засобу. Лікування терифлуномідом (10 мг/кг), розпочате на стадії ремісії захворювання, покращувало амплітуду викликаного потенціалу, зменшувало латентний час до початку хвилі та збільшувало час відновлення. Ці результати свідчать, що терапевтичне введення терифлуноміду на початку захворювання або під час ремісії, покращує швидкість проведення імпульсу, збільшує залучення аксонів та збільшує час відновлення. ***Вплив на спричинені ЕАЕ зміни імунних клітин у крові, селезінці та спинному мозку після тривалого введення щурам лінії DA*** Терифлуномід (10 мг/кг) або носій лікарського засобу вводили перорально один раз на добу, починаючи з появи симптомів ЕАЕ. Зразки відбирали на 4 стадіях захворювання: початок (до введення терифлуноміду), гострий напад, ремісія та рецидив. Для оцінки ефекту лікування терифлуномідом на моделі ЕАЕ у щурів лінії DA необроблену цільну кров досліджували на автоматичному лічильнику клітин Advia 120 з метою кількісної оцінки змін загальної кількості специфічних імуноцитів на різних стадіях захворювання. На препарати МКПК, а також клітини, виділені з селезінки та шийного відділу спинного мозку, наносили маркери клітинної поверхні та аналізували за допомогою флуоресцентно-активованого сортування клітин для оцінки частоти специфічних підгруп клітин, включаючи CD3+ Т-лімфоцити, CD4+ Т-лімфоцити, CD8+ Т-лімфоцити, CD45RA+ В-лімфоцити та CD161a+ клітини натуральні кілери (NK). ЕАЕ спричиняв комплексні зміни популяцій імуноцитів у крові (аналіз проводився на цільній крові та МКПК), селезінці та спинному мозку. У цільній крові більшість цих порушень були послаблені,

	а в деяких випадках повністю нормалізувалися завдяки терифлуноміду. Важливо, що лікування терифлуномідом не коригувало кількість клітин понад вихідні показники. Порушення Т-клітин, В-клітин та NK-клітин у МКПК, селезінці та шийному відділі спинного мозку також спостерігалися на різних стадіях захворювання, і багато з цих змін були послаблені терифлуномідом. Зміни в популяціях імуноцитів, спричинені застосуванням терифлуноміду, загалом не виходили за межі вихідних рівнів. Загальна кількість CD3+ Т-лімфоцитів та CD161a+ NK-клітин значно збільшилась у шийному відділі спинного мозку на 3 стадіях захворювання (гострий напад, ремісія та рецидив) при ЕАЕ порівняно зі здоровими щурами. Лікування терифлуномідом знижувало ці субпопуляції клітин до рівнів, подібних до таких у здорових щурів. **Фармакологічна оцінка потенційних домішок** **- A813226** A813226, домішку та другорядний метаболіт терифлуноміду, оцінювали щодо фармакологічної активності шляхом пригнічення проліферації ізольованих спленоцитів щурів, стимульованих Con A. Додатково, щоб підтвердити, що механізм дії є залежним від дигідрооротатдегідрогенази (DHO-DH), також вивчали здатність екзогенного уридину усувати пригнічення. У цьому аналізі проводили порівняння безпосередньо з терифлуномідом. Терифлуномід виявляв антипроліферативну активність зі значенням IC_{50} 0,102 мкМ. Додавання уридину до оброблених терифлуномідом культур повністю усувало пригнічення проліферації клітин. Антипроліферативна активність A813226 була менш потужною (IC_{50}= 45,54 мкМ), ніж у терифлуноміду, і спостерігалося лише часткове усунення пригнічення екзогенним уридином. **- A782068** A782068, потенційну домішку терифлуноміду, оцінювали щодо фармакологічної активності шляхом пригнічення проліферації ізольованих спленоцитів щурів, стимульованих Con A. Додатково, для підтвердження того, що механізм дії є DHO-DH-залежним, також вивчали здатність екзогенного уридину усувати пригнічення. У цьому аналізі проводили порівняння безпосередньо з терифлуномідом. Терифлуномід (IC_{50}: 93,7 нМ) та A782068 (IC_{50}: 97,1 нМ) виявляли подібну антипроліферативну активність. Додавання уридину до культур, оброблених терифлуномідом та A782068, повністю усувало пригнічення проліферації клітин.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження вторинної фармакодинаміки терифлуноміду не проводились.
3) фармакологія безпеки	**Вплив на центральну нервову систему** Самкам мишей (6/групу, вік не визначений) перорально вводили терифлуномід дозою 0 (Tylose 0,5 % HEC) 3, 10 або 30 мг/кг

	одноразово. Вплив на загальну поведінку (профіль Ірвіна) оцінювали шляхом безпосереднього спостереження. Не спостерігалося впливу на зовнішню поведінку або температуру тіла. Самцям щурів лінії Спрег-Доулі (SD) (віком 5–7 тижнів, 5 або 10/групу) перорально вводили терифлуномід дозою 0 (0,5 % гідроксиетилцелюлоза), 3, 10 або 30 мг/кг одноразово. Терифлуномід не мав значного впливу на загальну поведінку, температуру тіла, схильність до судом, а також протисудомного потенціалу. Значне зниження (-31 %) локомоторної активності відзначалося у групі дозування 30 мг/кг під час експериментальної фази (< 30 хв) і у групах дозування 10 і 30 мг/кг під час реєстрації протягом 23 годин (-27 % і -36 % відповідно). **Вплив на серцево-судинну систему** Потенційний вплив терифлуноміду на потоки через калієві канали вхідного випрямлення (I_{Kr}) в клітинах яєчника китайського хом'яка (CHO), що стабільно експресують ген специфічних калієвих каналів серця людини (hERG), оцінювали методом локальної фіксації потенціалу на мембрані всієї клітини (patch-clamp technique). Послідовно випробовували зростаючі концентрації терифлуноміду 10, 30, 100 та 300 мкмоль/л. Терифлуномід у концентраціях 10 і 30 мкмоль/л пригнічував потік каналом hERG в середньому на 6,6 і 11,1 % відповідно. У концентрації 100 мкмоль/л спостерігалося дещо менше пригнічення (4,9 %). Терифлуномід у концентрації 300 мкмоль/л збільшував потоки каналом hERG від 4,2 до 22,1 % у 5 з 6 досліджуваних клітин, що свідчить про те, що у високих концентраціях терифлуномід діє як слабкий активатор hERG. Препарат позитивного контролю цизаприд (0,10 мкмоль/л) пригнічував потоки hERG на 80,8 % та 78,6 % для 2 досліджуваних клітин, демонструючи очікувані ефекти моделі. Таким чином, терифлуномід практично не чинив інгібуючої дії на hERG, але при дуже високих концентраціях мав слабкі активуючі властивості. Оцінювали вплив терифлуноміду на мембранний потенціал спокою (МПС), амплітуду потенціалу дії (АПД), максимальну швидкість наростання (V_{max}) потенціалу дії та тривалість потенціалу дії (APD_{50} та APD_{90}) електрично стимульованих волокон Пуркіньє кролів. Шість волокон Пуркіньє тестували при концентрації терифлуноміду 0 (розчин Кребса, що містить 0,25 % ДМСО), 0,1, 1, 10 і 100 мкмоль/л (тобто 0, 0,027, 0,27, 2,7 і 27 мкг/мл відповідно), послідовно застосованих кожні 30 хвилин. Зворотність ефектів оцінювали шляхом суперфузії контрольного розчину протягом 30 хвилин. Волокна стимулювали з базальною частотою 1 імпульс в секунду (1 Гц). Також були випробувані більш високі (3 Гц) і більш низькі (0,25 Гц) частоти стимуляції.

	Терифлуномід у концентрації 0,1, 1 і 10 мкмоль/л не впливав на МПС або параметри потенціалу дії (АПД, V_{max}, APD_{50} і APD_{90}) незалежно від частоти стимуляції. У концентрації 100 мкмоль/л терифлуномід спричиняв незначне і статистично значуще скорочення APD_{50} і APD_{90}. Середня APD_{90} скорочувалася на 7 %, 15 % і 23 % при частоті 3 Гц, 1 Гц і 0,25 Гц відповідно. МПС та інші параметри потенціалу дії (АПД, V_{max}) не змінювалися. У середньому вплив на APD_{50} був дещо більш вираженим, ніж на APD_{90} (-11 %, -24 %, -45 % при частоті 3 Гц, 1 Гц і 0,25 Гц відповідно). Ефект був зворотним після 30 хвилин промивання. Самців щурів лінії Wistar (вік не визначено, 3/групу) анестезували уретаном і в сонну артерію вводили катетер для реєстрації артеріального тиску. Щурам вводили терифлуномід дозою 0 (0,5 % Tylose HEC H 4000), 2,5, 10 або 25 мг/кг внутрішньодуоденально одноразово. Оцінювали вплив на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень. Не спостерігалося будь-яких біологічно значущих ефектів. Терифлуномід перорально вводили собакам породи бігль (3/стать, віком від 18 до 38 місяців) дозою 0 (0,5 % гідроксиетилцелюлоза), 3 або 10 мг/кг. Собакам вводили дозу один раз на тиждень протягом 3 тижнів з використанням перехресного дизайну. Спостерігали за клінічними ознаками. Серцево-судинні параметри [систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та хвилі ЕКГ (відведення II) – PQ, QRS, QT, QTc (формула Базетта) та RR] оцінювали до лікування та протягом 24 годин після введення. Терифлуномід не мав значущого впливу на будь-який серцево-судинний параметр. **Вплив на систему дихання** Терифлуномід перорально вводили самцям морських свинок лінії Данкін-Хартлі (8/групу, вік не визначений) дозою 0 (0,5 % гідроксиетилцелюлоза), 3 або 10 мг/кг. Вплив на дихальну функцію оцінювали за допомогою загальної плетизмографії. Параметри діяльності системи дихання реєстрували до лікування та протягом 20 годин після введення препарату. Аналізували частоту дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм, максимальну об'ємну швидкість вдиху, максимальну об'ємну швидкість видиху, час вдиху, час видиху та опір дихальних шляхів (подовжена пауза). Терифлуномід не чинив будь-якого впливу на показники дихання у дозах до 10 мг/кг перорально. **Вплив на сечовидільну систему** Вплив терифлуноміду на діурез оцінювали на щурах при навантаженні фізіологічним розчином. Терифлуномід перорально вводили самцям щурів лінії CD (10/групу, вік не визначений) дозою 0 (0,5 % гідроксиетилцелюлоза), 1, 3 10 або 30 мг/кг. Терифлуномід вводили одночасно з 25 мл/кг ізотонічного розчину. Сечу збирали протягом 0–5 годин та 5–

	24 годин. Вимірювали об'єм сечі, pH, вміст іонів (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{+2}, Mg^{+2}, PO_4^{-3}), креатиніну, сечовини та загального білка. Терифлуномід не мав значних ефектів у дозах 1 та 3 мг/кг, тоді як у дозах 10 та 30 мг/кг спостерігалося помірне, залежне від дози збільшення діурезу та екскреції Na^+, K^+ і Cl^-. Ці ефекти були більш вираженими у ранній (5 годин), ніж пізній (24 години) період після введення препарату. Помірне збільшення екскреції PO_4^{-3} та сечовини також спостерігалося у групі дозування 30 мг/кг.
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження з вивчення фармакодинамічних взаємодій терифлуноміду не проводились.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Концентрації терифлуноміду, 4-TFMA та A813326 у плазмі крові визначали за допомогою валідованих біоаналітичних методів у мишей, щурів, кролів та/або собак. Терифлуномід спочатку визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з ультрафіолетовим (УФ) детектуванням, а потім – методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (РХ-МС/МС); обидва методи мають нижню межу кількісного визначення (НМКВ) 0,100 мкг/мл. 4-TFMA спочатку аналізували методом газової хроматографії з мас-спектрометрією (ГХ-МС) з НМКВ 0,500 нг/мл, а потім – методом РХ-МС/МС з НМКВ 1,00 нг/мл. A813226 аналізували за допомогою методу РХ-МС/МС з НМКВ 0,5 нг/мл. Аналітичні методики були валідовані в межах діапазону калібрування щодо НМКВ, внутрішньо- та міжлабораторної прецизійності та правильності, розведення, матричного ефекту, ефективності екстракції та/або специфічності.
2) всмоктування	Швидкість та ступінь всмоктування перорально веденого терифлуноміду оцінювали натще на мишах лінії CD-1®, щурах лінії SD, новозеландських білих кролях та собаках породи бігль. Після одноразового перорального застосування 7,5 мг/кг середня C_{max} терифлуноміду 36,9 мкг/мл досягалася через 1 годину після введення дози у самців мишей; середня C_{max} терифлуноміду 48,4 мкг/мл досягалася через 6 годин після введення дози у самців щурів; середня C_{max} терифлуноміду 25,9 мкг/мл досягалася через 4–8 годин після введення дози у самців кролів; середня C_{max} терифлуноміду 58,9 мкг/мл досягалася через 1–4 години після введення дози у самців собак. На основі співвідношення даних щодо виведення радіоактивності з сечею після перорального та внутрішньовенного введення, пероральна біодоступність терифлуноміду була майже повною після одноразового перорального застосування у мишей, щурів, кролів та собак. Це підтверджено високою оцінкою

	пероральної біодоступності у тварин (~100 % у мишей, щурів та собак і дещо нижчою у кролів (63,8%)).
3) розподіл	Характеристика фармакокінетики терифлуноміду в плазмі крові всіх 4 досліджуваних видів тварин (миші, щури, кролі та собаки), показала обмежений об`єм розподілу в рівноважному стані ($V_{ss}$), значення якого коливалися від 0,073 до 0,163 л/кг порівняно з об`ємом загальної рідини в організмі від 0,6 до 0,7 л/кг у відповідних видів. **Зв'язування з білками плазми крові *in vitro*** Зв`язування з білками плазми крові *in vitro* оцінювали за допомогою $^{14}$C-терифлуноміду методом рівноважного діалізу в плазмі крові. Терифлуномід показав високе зв`язування з білками плазми крові у всіх досліджуваних видів: миші (99,98 %), щури (від 96,0 до 99,2 %), собаки (від 97,2 до 98,8 %), мавпи (від 98,9 до 99,2 %) та людина (від 99,5 до 99,7 %). Зв`язування з білками було стабільним у діапазоні концентрацій (від 0,5 до 100 мкг/мл) у плазмі крові мишей та мавп, але насичення зв`язування спостерігалося у щурів (діапазон концентрацій від 1,32 до 85,8 мкг/мл) та собак (діапазон концентрацій від 0,620 до 112 мкг/мл) при концентраціях > 10 мкг/мл. У людини зв`язування з білками було стабільним у діапазоні концентрацій від 0,750 до 573 мкг/мл, але насичення зв`язування спостерігалося при 839 мкг/мл. **Розподіл у крові/плазмі** Розподіл радіоактивності між плазмою та клітинами крові досліджували *in vivo* після одноразового внутрішньовенного (3 мг/кг) та перорального (7,5 мг/кг) введення ^{14}C-терифлуноміду самцям мишей, самцям щурів, самцям кролів та самцям собак. Після одноразового внутрішньовенного або перорального введення більша частина радіоактивності розподілялася у плазмі крові і значно меншою мірою в еритроцитах протягом 24 годин після введення. Середнє співвідношення радіоактивності в еритроцитах/плазмі крові становило від 0,161 до 0,336. **Розподіл у тканинах** Після одноразового перорального введення ^{14}C-терифлуноміду дозою 7,5 мг/кг самцям щурів лінії SD (альбіноси) та Long-Evans (пігментовані) радіоактивність вимірювали до 72 годин у щурів-альбіносів та через 24, 336 і 672 години у пігментованих щурів. Радіоактивність швидко розподілялася і спостерігалася в усіх досліджуваних тканинах. Найвищі рівні були виявлені в тканинах, пов`язаних з метаболізмом і виведенням (шлунково-кишковий тракт, печінка, нирки [мозкова речовина і кора], легені), а також у шкірі. В інших тканинах рівні були подібні або нижчі, ніж у крові, причому найнижчі рівні були виявлені в головному мозку, спинному мозку та очах. Концентрації радіоактивності також спостерігалися в чоловічих статевих органах (яєчка, придатки яєчок, сім`яні пухирці) та у шкірі, увеальному тракті та очах від 1

	до 72 годин після введення дози. Через 336 годин після введення радіоактивність була виведена з більшості тканин пігментованих щурів. Найвища концентрація радіоактивності (4790 нг-екв/г) спостерігалась у шкірі. Радіоактивність зберігалася в шлунку, легенях, селезінці, крові та печінці. Через 672 години після введення дози завершилося виведення радіоактивності з усіх тканин, окрім шкіри (898 нг-екв/г) пігментованих щурів. ***Проникнення в центральну нервову систему (ЦНС)*** Обмежене проникнення в ЦНС спостерігалося у здорових щурів ліній SD та Dark Agouti після одноразового перорального введення 7,5 та 10 мг/кг ^{14}C-терифлуноміду відповідно (співвідношення головний або спинний мозок/кров через 2 або 8 годин після введення дози становило ≤ 2 %). Подібні результати у головному мозку спостерігалися у щурів лінії Dark Agouti з EAE, у яких гематоенцефалічний бар'єр порушений, після одноразового перорального введення 10 мг/кг ^{14}C-терифлуноміду (співвідношення головний мозок/кров через 2 або 8 годин після введення дози було менше або дорівнювало 3 %). Однак більш високі концентрації ^{14}C-терифлуноміду спостерігалися у шийному відділі спинного мозку у щурів з EAE (співвідношення спинний мозок/кров через 2 або 8 годин після введення дози становило в середньому ~ 8 %). Після щоденного перорального введення терифлуноміду дозою 10 мг/кг протягом 15 днів та одноразового перорального введення 10 мг/кг ^{14}C-терифлуноміду в День 25 концентрації ^{14}C-терифлуноміду в головному мозку були подібними між щурами з EAE та здоровими щурами і становили ≤ 4% від концентрації в крові через 8 годин після введення дози. Концентрації у шийному відділі спинного мозку щурів з EAE були подібними до таких у контрольних щурів (співвідношення шийний відділ спинного мозку/кров через 8 годин після введення дози становило ≤ 5 %). Не було виявлено особливої спорідненості з будь-якими конкретними ділянками мозку.
4) метаболізм	Метаболізм терифлуноміду досліджували *in vitro* та/або *in vivo* у різних видів тварин (миші лінії CD-1®, щури лінії SD, новозеландські кролі та собаки породи бігль). Метаболізм терифлуноміду був помірним у всіх видів тварин. Після внутрішньовенного та перорального введення ^{14}C-терифлуноміду незмінена сполука була переважаючим компонентом у плазмі (> 85 %). Імовірні шляхи біотрансформації терифлуноміду включають окислення, гідроліз та глюкуронідну або сульфатну кон'югацію. Дослідження метаболізму *in vivo* показали подібні якісні закономірності метаболізму у мишей, щурів, кролів, собак та людини. 4-TFMA оксанілова кислота була основним метаболітом в екскрементах всіх 4 видів тварин і людини, і становила приблизно 7 %, 43 %, 5 %, 38 % і 18 % від пероральної дози в екскрементах мишей, щурів, кролів, собак і людини

	відповідно. На кожен з інших метаболітів припадало менше 5 % пероральної дози. Усі метаболіти, виявлені у людини, спостерігалися щонайменше у 1 виду тварин.
5) виведення	Кінцевий період напіввиведення терифлуноміду ($t_{1/2z}$) після одноразового внутрішньовенного або перорального введення ^{14}C-терифлуноміду становив від 18 до 37 годин у мишей лінії CD-1®, щурів лінії SD та собак породи бігль і приблизно 4–5 годин у новозеландських кролів. У цих видів тварин плазмовий кліренс становив від 4,44 до 13,7 мл/год/кг після внутрішньовенного введення. Виведення терифлуноміду було майже повним (від 88 % до 99 % введеної радіоактивної дози) у мишей, щурів, кролів та собак після перорального введення 7,5 мг/кг та внутрішньовенного введення 3 мг/кг ^{14}C-терифлуноміду. Виведення залежало від виду: фекалії були основним шляхом у мишей, щурів та собак, тоді як сеча була основним шляхом у кролів. У щурів спостерігалася значна шлунково-кишкова секреція. У лактуючих самок щурів було продемонстровано виділення радіоактивності з молоком.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження взаємодії з лікарськими засобами на тваринах не проводилися.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження на щурах продемонструвало, що A813226, домішка у лікарському засобі, також є другорядним метаболітом терифлуноміду *in vivo*. A813226 вводили у дозах, еквівалентних дозам, що застосовуються як домішка у препаратах терифлуноміду (концентрації A813226 були імітовані для свіжоприготованих препаратів терифлуноміду (тобто незаморожених) (0,15 мкг/мл) та після заморожування/розморожування (0,6 мкг/мл)). Після введення високої одноразової пероральної дози терифлуноміду (100 мг/кг) значення AUC_{last} A813226 було значно вищим, тобто 65,0 нг.год/мл. Концентрації A813226 були на 4–5 порядків нижчими, ніж концентрації терифлуноміду (значення AUC_{last} терифлуноміду 7130 мкг/мл). Фракційний кліренс терифлуноміду у вигляді A813226 оцінювався як 2,81 %. Таким чином, системна експозиція A813226, що спостерігалася після перорального застосування терифлуноміду, не була зумовлена переважно A813226, присутнім у лікарських формах.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Терифлуномід вводили мишам, отриманим з Військово-морського науково-дослідного інституту (NMRI) (2/стать/групу), перорально одноразово дозою 100 або 200 мг/кг у носії лікарського засобу з картопляного крохмалю. Після цього за мишами спостерігали протягом 3 тижнів. При введенні 100 мг/кг будь-яких ефектів не спостерігалося. Введення 200 мг/кг призводило до зниження рухливості, щетинистої шерсті,

	припадання додолу, транзиторного тремтіння, повзання, лежачого положення, звуження пальпебральних щілин, сльозотечі, червоно-коричневої зміни кольору фекалій та втрати маси тіла. Смерть всіх мишей настала через 6–8 днів після введення дози 200 мг/кг. Макроскопічні ознаки у загиблих мишей включали плямисте темно-червоно-коричневе або червоне забарвлення вмісту кишечнику. У мишей, які дожили до запланованої евтаназії, не було виявлено будь-яких змін. Половинна летальна доза (LD_{50}) була розрахована в межах від 100 до 200 мг/кг. Терифлуномід вводили мишам NMRI (2/стать/групу) інтраперитонеально одноразово дозою 100 або 160 мг/кг у носії з картопляного крохмалю. Після цього за мишами спостерігали протягом 3 тижнів. Смерть настала протягом 3 днів після введення дози 100 мг/кг (1 самець) та 160 мг/кг (2 самці та 2 самки). Клінічні ознаки включали тремтячу ходу, сльозотечу, часте дихання, лежаче положення, темно-червоно-коричневі фекалії, ходульну ходу (100 мг/кг); зниження рухливості (≥ 100 мг/кг); діарею, повзання та збільшення глибини дихання (160 мг/кг). Втрата маси тіла спостерігалася протягом першого тижня у вижившіх самців мишей при введенні 100 мг/кг. Макроскопічні дані у 1 загиблої миші включали червоно-коричневе нашарування фекалій на анусі. У мишей, які дожили до запланованої евтаназії, макроскопічних ознак не спостерігалося. LD_{50} була розрахована в межах від 100 до 160 мг/кг. Терифлуномід вводили щурам лінії Wistar (1–2/стать/групу) перорально одноразово дозою 100, 200 або 500 мг/кг у носії з картопляного крохмалю. Після цього за щурами спостерігали протягом 3 тижнів. У групі дозування 100 мг/кг будь-яких ефектів не спостерігалося. Смертність спостерігалася при дозуванні 200 мг/кг (1 самець та 1 самка) та 500 мг/кг (1 самець та 1 самка) між 3 та 5 днями після введення. Спостерігалися клінічні ознаки у вигляді зниження рухливості (≥ 200 мг/кг); припадання додолу та діареї (200 мг/кг). Вплив на масу тіла не міг бути визначений, оскільки всі щури загинули протягом 1 тижня після введення 200 та 500 мг/кг. Макроскопічні дані у загиблих щурів включали ізольоване почервоніння всієї слизової оболонки кишечнику. У щурів, які дожили до запланованої евтаназії, не спостерігалося будь-яких змін. LD_{50} була розрахована в межах від 100 до 200 мг/кг. Терифлуномід вводили щурам лінії Wistar (2/стать/групу) інтраперитонеально одноразово дозою 63 або 100 мг/кг у носії з картопляного крохмалю. Після цього за щурами спостерігали протягом 3 тижнів. Смертність спостерігалася у групі дозування 100 мг/кг (2 самки) між 2 і 9 днями після введення. Клінічні ознаки включали набряк райдужної оболонки ока (63 та 100 мг/кг) та зниження рухливості, діарею, атактичну ходу, щетинисту шерсть, часте дихання, ходульну або тремтячу ходу (100 мг/кг).

	Втрата маси тіла спостерігалася у 1 самки при введенні дози 100 мг/кг. Макроскопічні дані у загиблих щурів були невираженими. У щурів, які вижили протягом 3-тижневого періоду спостереження після введення дози 100 мг/кг, спостерігалося злиття частково набряклих долей печінки або відкладення в печінці (імовірний капсулярний фіброз, спричинений сполукою). LD_{50} була розрахована на рівні 100 мг/кг.
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження токсичності у разі повторних введень терифлуноміду на мишах (пероральне введення протягом 3 місяців), щурах (внутрішньовенне введення протягом 4 тижнів; пероральне введення протягом 3 і 6 місяців) та собаках (внутрішньовенне введення протягом 4 тижнів; пероральне введення протягом 3 та 12 місяців) загалом визначали органи-мішені, що реагують на надмірну фармакологічну активність сполуки. Основні небажані явища спостерігалися з боку кісткового мозку (зменшення еритропоезу та/або гранулопоезу), лімфоїдних органів (атрофія), ротової порожнини/шлунково-кишкового тракту (дегенеративні зміни епітелію, ерозії, виразки, кровотечі) та репродуктивних органів (трубчаста дегенерація сім'яників у щурів і мишей та атрофія яєчників у мишей). Анемія, лейкопенія, лімфопенія, зниження кількості тромбоцитів (тромбоцитопенія) та вторинні інфекції були пов'язані з впливом на кістковий мозок та/або лімфоїдні органи. Крім того, крововиливи у множинні органи (іноді з летальним наслідком) виникали внаслідок зменшення кількості тромбоцитів. Іноді спостерігалися регенеративні гемопоетичні ефекти (збільшення кількості гемопоетичних клітин у кістковому мозку та екстрамедулярний гемопоез у селезінці). Ефекти, не чітко пов'язані з фармакологічною активністю терифлуноміду, включали тільця Гайнца в еритроцитах та/або підвищення рівня метгемоглобіну, що свідчило про окислювальний вплив на еритроцити. Ці ефекти також спостерігалися у гризунів після перорального застосування другорядних метаболітів 4-TFMA та A813226 і можуть бути пов'язані з аніліновим фрагментом молекули (молекул). Крім того, підшлункова залоза була визначена як орган-мішень токсичності у 12-місячному дослідженні на собаках (ацинарна дегенерація та некроз окремих ацинарних клітин з втратою ацинусів, фіброз та незначний запальний інфільтрат з мононуклеарних клітин), що не спостерігалося в інших видів. Не спостерігалося клінічних ознак або змін біохімічних параметрів (амілаза, ліпаза або трипсиноподібна імунореактивність), які б корелювали з мікроскопічними змінами у підшлунковій залозі. Рівень дози, при якому не спостерігаються побічні ефекти (NOAEL) для терифлуноміду становив 0,3 мг/кг/добу у 6-місячному дослідженні токсичності на щурах та 0,2 мг/кг/добу у

	12-місячному дослідженні токсичності на собаках. На рівні NOAEL значення AUC_{0-24} терифлуноміду у тривалих дослідженнях на щурах та собаках становили 27,8 та 23,4 мкг.год/мл, а значення C_{max} – 1,6 та 1,5 мкг/мл відповідно. Системна експозиція загалом зростала зі збільшенням дози у мишей, щурів та собак, які отримували терифлуномід протягом 3, 6 та 12 місяців відповідно. Для терифлуноміду не було виявлено чітких відмінностей, пов'язаних зі статтю. Накопичення терифлуноміду спостерігалася у всіх видів тварин після застосування повторних доз. Концентрації 4-TFMA були значно нижчими, ніж концентрації терифлуноміду (приблизно менше 0,01–0,07 % від $AUC_{0-24год}$).
3) генотоксичність: in vitro	**Тест Еймса** Терифлуномід досліджували на здатність індукувати мутації у 4 штамів *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA1537 і TA98) та одного штаму *Escherichia coli* (WP2uvrA) за наявності метаболічної активації та без такої. Терифлуномід не збільшував кількість ревертантних колоній у жодного штаму бактерій за наявності або відсутності метаболічної активації до 5000 мкг/планшет. Таким чином, терифлуномід був негативним у тесті на зворотну мутацію бактерій. **Тест з гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферазою (HPRT) на клітинах легень V79 китайського хом'яка** Мутагенний потенціал терифлуноміду оцінювали на клітинах легень V79 китайського хом`яка у 3 окремих дослідженнях. Перше та друге дослідження були визнані недійсними через невідповідність принципам GLP та настановам ICH відповідно. Третє дослідження було визнано валідним і представлено нижче. У 2 незалежних експериментах клітини піддавали впливу терифлуноміду протягом 4 годин у присутності або за відсутності фракції S9 печінки щурів, обробленої Ароклором 1254. Використовували позитивний, негативний (необроблений) контроль та контроль розчинника (ДМСО). Найвища досліджувана концентрація терифлуноміду становила 1750 мкг/мл у першому експерименті та 1250 мкг/мл у другому експерименті. Терифлуномід не викликав статистично значущого збільшення мутантних колоній за будь-якої концентрації. Таким чином, терифлуномід не був мутагенним у тесті на мутацію гена HPRT у клітинах V79 китайського хом`яка. **Тест *in vitro* на хромосомні аберації у лімфоцитах людини** Терифлуномід досліджували на здатність спричиняти структурні хромосомні аберації у культурі лімфоцитів людини за наявності метаболічної активації та без такої. У додаткових експериментах оцінювали фармакологічний вплив пригнічення синтезу піримідинів *de novo* на реакцію, що спостерігається. Лімфоцити периферичної крові людини піддавали впливу терифлуноміду протягом 3 або 20 годин без суміші S9 та протягом

	3 годин із сумішшю S9 і вирощували до збору (через 20 годин після початку обробки). У якості негативного контролю використовували ДМСО, а позитивного контролю – мітоміцин С і циклофосфамід. Терифлуномід був негативним у тесті *in vitro* на хромосомні аберації у культурі лімфоцитів периферичної крові людини після 20-годинної обробки без метаболічної активації (до 75 мкг/мл), але був позитивним після 3-годинної обробки з метаболічною активацією (≥ 300 мкг/мл) і без такої (≥ 350 мкг/мл). Додавання екзогенного піримідину (уридин) під час 3-годинної обробки без метаболічної активації до відбору клітин зменшувало ефект як щодо цитотоксичності, так і щодо кількості клітин зі структурними хромосомними аберраціями. Це свідчить про роль спричиненого терифлуномідом дисбалансу нуклеотидного пулу та пригнічення синтезу ДНК в індукції хромосомних аберацій. Ці результати дозволяють припустити, що механізми, які призводять до індукції цитотоксичності та хромосомних пошкоджень, пов'язані з фармакологічною активністю сполуки. Можна очікувати нелінійну або порогову залежність «доза-відповідь».
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	**Мікроядерний тест *in vivo* на клітинах кісткового мозку мишей** Властивість терифлуноміду індукувати утворення мікроядер у поліхромних еритроцитах кісткового мозку досліджували на мишах. Мишам NMRI (віком приблизно 7 тижнів, 5/стать/групу) перорально вводили терифлуномід 0 (2 % колоїдний розчин крохмалю), 10, 30 або 100 мг/кг/добу протягом 2 днів поспіль або 50 мг/кг циклофосфаміду (позитивний контроль) одноразово. Зразки кісткового мозку відбирали в усіх групах через 24 години після введення препарату. Терифлуномід не збільшував кількість мікроядерних поліхромних еритроцитів. Натомість циклофосфамід спричиняв помітне збільшення кількості поліхромних еритроцитів з мікроядрами. **Тест *in vivo* на хромосомні аберації у китайських хом'яків** Властивість терифлуноміду індукувати хромосомні аберації у клітинах кісткового мозку досліджували на китайських хом'яках (віком 8–40 тижнів, 5/стать/групу) після перорального введення 0 (2 % колоїдний розчин крохмалю), 20, 60 або 200 мг/кг/добу протягом 2 днів поспіль. Додаткова група отримувала одноразову пероральну дозу 50 мг/кг циклофосфаміду (позитивний контроль). Зразки кісткового мозку відбирали в усіх групах через 24 години після введення препарату. Помірна цитотоксичність спостерігалася у групі дозування 200 мг/кг/добу (мітотичний індекс 6,3 %) та низька цитотоксичність спостерігалася у групі дозування 60 мг/кг/добу (мітотичний індекс 8,4 %) порівняно з групою негативного контролю (мітотичний індекс 11,2 %). Не відмічено збільшення кількості клітин у метафазі. У жодної з тварин, які отримували

	терифлуномід, не спостерігалося значного збільшення кількості клітин з хромосомними аберраціями порівняно з контрольною групою. З іншого боку, було отримано помітне збільшення кількості клітин з хромосомними аберраціями при застосуванні препарату позитивного контролю. Таким чином, терифлуномід виявився негативним у тесті *in vivo* на хромосомні аберації в клітинах кісткового мозку китайського хом'яка. **Тест *in vivo* на хромосомні аберації у разі повторних введень щурам** Кластогенний потенціал терифлуноміду оцінювали у цитогенетичному дослідженні *in vivo* на клітинах кісткового мозку після щоденного перорального застосування щурам лінії SD (віком приблизно 6–7 тижнів, 5/стать/групу) дозами 0 (2 % колоїдний розчин крохмалю), 1, 10 та 20 мг/кг/добу протягом 14 днів. Залежне від дози зниження мітотичного індексу спостерігалося у самців і самок щурів (86 %, 79 % і 47 % від контролю при застосуванні 1, 10 і 20 мг/кг/добу відповідно), що вказує на вплив терифлуноміду на кістковий мозок. Збільшення частоти клітин з хромосомними аберраціями не спостерігалося в жодній групі застосування терифлуноміду (від 0,1 до 0,5 % клітин з хромосомними аберраціями без урахування розривів) порівняно з показником у групі негативного контролю (0,2 % клітин з хромосомними аберраціями без урахування розривів) та нашим діапазоном даних історичного контролю (від 0,0 до 0,6 % клітин з хромосомними аберраціями без урахування розривів). Крім того, терифлуномід не спричиняв біологічно значущого збільшення кількості клітин з числовими хромосомними аберраціями (поліплоїдіями, ендоредуплікаціями).
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Для оцінки канцерогенного потенціалу терифлуноміду були проведені дворічні біологічні дослідження на мишах і щурах. Не спостерігалося жодних пов'язаних з терифлуномідом неопластичних явищ у мишей та щурів при застосуванні найвищої дози (12 та 4 мг/кг/добу відповідно). Зниження виживаності самців щурів спостерігалося при застосуванні середньої (1,5 мг/кг/добу) та високої (4,0 мг/кг/добу) доз та мишей обох статей при застосуванні високої (12 мг/кг/добу) дози.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	**Дослідження фертильності на самцях щурів**

	Терифлуномід вводили самцям щурів лінії SD (віком 9 тижнів, 26/групу) перорально дозою 0 (2 % розчин картопляного крохмалю), 1, 3 або 10 мг/кг/добу протягом 10 тижнів до спільного проживання з нелікованими самками, під час спільного проживання (до 3 тижнів) та після спільного проживання до 15 тижня. Загальна тривалість введення препарату становила 97 днів. Незначне зменшення кількості сперматозоїдів (до 12,5 %) у придатках яєчок спостерігалося в групі дозування 10 мг/кг/добу, але не було пов'язане з мікроскопічними відхиленнями в яєчках або придатках яєчок. Не було виявлено пов'язаного зі сполукою впливу на здатність до спарювання, фертильність або параметри гестації (у тому числі на плоди) у жодній групі дозування. NOAEL для фертильності та репродуктивної здатності становив 10 мг/кг/добу. **Дослідження фертильності на самках щурів** Терифлуномід вводили самкам щурів лінії SD (віком не менше 9 тижнів, 26/групу) перорально дозою 0 (2 % розчин картопляного крохмалю), 0,84, 2,6 або 8,6 мг/кг/добу протягом 14 днів до спільного проживання з нелікованими самцями, під час спільного проживання та до 6-го дня гестації (ДГ). Загальна тривалість введення препарату становила від 21 до 36 днів. Не було виявлено пов'язаного зі сполукою впливу на здатність до спарювання або фертильність (частота вагітностей, середня кількість жовтих тіл, середня кількість преімплантаційних втрат) за будь-якого рівня дози. Ефекти, пов'язані зі сполукою та дозою, були відмічені у ембріонів та плодів у всіх групах дозування. Середня маса тіла плода знижувалася залежно від дози в усіх групах. У групах дозування 2,6 та 8,6 мг/кг/добу спостерігалися повні постімплантаційні втрати, збільшення кількості ранніх резорбцій та зменшення кількості плодів у посліді. У групі дозування 2,6 мг/кг/добу у двох плодів виявлені зовнішні вади розвитку. NOAEL для фертильності самок становив 8,6 мг/кг/добу. NOAEL для раннього ембріонального розвитку становив менше 0,84 мг/кг/добу.
ембріотоксичність	Терифлуномід є ембріотоксичним і тератогенним для щурів і кролів у разі введення в період органогенезу (щури: ДГ6–ДГ17, кролі: ДГ6–ДГ18). Основні вади розвитку у щурів включали мікроофтальмію або анофтальмію, що супроводжувалися аплазією кришталика та зменшенням розміру очниці; гідроцефалію; набряк плода; гематоцеле на тім'яній кістці; нижню брахігнатію; викривлення передплеснової ділянки задньої лапи; фрагментовані, диспластичні та зрощені кістки черепа; множинні аномалії хребта; а також зміни ребер та грудного поясу. Поетапне лікування у критичні періоди вагітності у щурів призводило до ембріо-фетальної токсичності та тератогенності. Введення терифлуноміду з ДГ9 до ДГ11 спричиняло повну

	постімплантаційну втрату. В інші 3-денні інтервали (ДГ6–8, ДГ12–14 та ДГ15–17) терифлуномід спричиняв певний ступінь токсичності для розвитку, що узгоджувалося з результатами, отриманими при дозуванні з ДГ6 до ДГ17. У кролів спостерігалися вади розвитку передніх кінцівок (коротка та деформована ліктьова кістка, відсутня променева кістка, брахідактилія); відсутність нирки, надниркової залози та сечоводу; розщеплення губи та піднебіння; затримка росту; гіперфлексія передніх лап; неправильне розташування гілки сонної артерії; аномалії легеневих часток та грудини; затримка окостеніння (декількох кісток). Експозиція на рівні NOAEL для ембріона та плода у вагітних щурів (1 мг/кг/добу: 10,9 мкг/мл та 110 мкг.год/мл для C_{max} та AUC відповідно) та кролів (1 мг/кг/добу: 5,59 мкг/мл та 59,8 мкг.год/мл для C_{max} та AUC відповідно) була меншою, ніж експозиція у людини при застосуванні клінічної дози терифлуноміду 14 мг (45,3 мкг/мл, 1070 мкг.год/мл).
пренатальна і постнатальна токсичність	У пошуковому дослідженні токсичності щодо пре- та постнатального розвитку введення терифлуноміду вагітним щурам з ДГ6 до 13-го дня лактації (ДЛ) призводило до небажаних ефектів у поколінні F1 з 6-го дня після народження (ПНД) у дозах 0,3, 0,6 та 1,0 мг/кг/добу. Ефекти, пов'язані зі сполукою, включали викривлені пальці на передніх/задніх лапах, викривлені передні/задні лапи, біле знебарвлення передніх/задніх лап та короткі пальці задніх лап, що корелювало зі скелетними ознаками у вигляді потовщеної променевої кістки, потовщеної ліктьової кістки, неповного окостеніння клиноподібної кістки, неповного окостеніння кубоподібної кістки, потовщеної малогомілкової кістки, незрощеного епіфізу плеснової кістки, короткої малогомілкові кістки та зміщеного каудального центрального хребця. З іншого боку, не спостерігалося ефектів, пов'язаних зі сполукою, в окремій групі, яка отримувала терифлуномід 1,0 мг/кг/добу лише протягом періоду гестації (ДГ6–ДГ20), щоб уникнути потенційної токсичності, пов'язаної з проникненням терифлуноміду в молоко. У заключному дослідженні токсичності для пре- та постнатального розвитку введення терифлуноміду вагітним щурам з ДГ6 до ДЛ20 спричиняло побічні ефекти у поколінні F1 при введенні дози 0,3 мг/кг/добу. В період до відлучення від матері спостерігалися викривлення передніх лап, передніх і задніх кінцівок, а також порушення росту шерсті, іноді пов'язане зі світло-коричневим забарвленням шкіри. У кількох тварин потомства спостерігалися помутніння рогівки, виділення з очей та негативний зіничний рефлекс. Середня маса плода в посліді була дещо зниженою. Після відлучення вплив на ріст шерсті зник на 23-й день, хоча до кінця періоду спостереження у кількох тварин зберігалися викривлені передні

	лапи. У потомства F1 не було виявлено впливу терифлуноміду на масу тіла, споживання їжі, ознаки статевого дозрівання (баланопрепуціальне відокремлення та прохідність піхви), навчання, пам`ять, рухову активність, стартл-реакцію, репродуктивну здатність, естральний цикл самок, шлюбну поведінку самців та самок, фертильність та плодючість, ранній ембріональний розвиток або макроскопічні ознаки. NOAEL для системної токсичності F0 та для вагітності і пологів F0 становив 0,3 мг/кг/добу. NOAEL для F1 становив 0,1 мг/кг/добу.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Було проведено дослідження з визначення діапазону доз, в якому щурам лінії SD (віком 21 день, 6/стать/групу) вводили терифлуномід перорально дозою 0 (2 % розчин картопляного крохмалю), 1, 5 або 10 мг/кг/добу протягом 2 тижнів. Не спостерігалося смертності або клінічних ознак, пов`язаних зі сполукою. Набір маси тіла та споживання їжі зменшувалися при застосуванні ≥ 5 мг/кг/добу. Спостерігався пов`язаний з препаратом вплив на гематологічні показники (незначне зниження показників маси еритроцитів; зменшення кількості лейкоцитів головним чином внаслідок незначного або помірного зменшення кількості лімфоцитів) та біохімічні показники (незначне підвищення рівнів ГГТ, АСТ, тригліцеридів, холестерину та калію; незначне зниження рівня АЛТ). Мікроскопічні зміни спостерігалися з боку лімфоїдних органів (атрофія тимуса, лімфоїдна атрофія селезінки, лімфоїдна атрофія медіастинального лімфатичного вузла). Відсутність жовтих тіл у яєчниках та дещо менша абсолютна та відносна маса яєчників, імовірно, були вторинними відносно впливу на масу тіла. NOAEL становив 1 мг/кг/добу.
6) місцева переносимість	Місцеву переносимість терифлуноміду досліджували після внутрішньоартеріального, внутрішньовенного та паравенозного введення 4 самкам новозеландських кролів-альбіносів. Не спостерігалося будь-яких клінічних ознак. Результати макроскопічної та мікроскопічної оцінки показали, що терифлуномід добре переносився місцево при всіх шляхах введення.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Терифлуномід і лефлуномід досліджували на антигенність за допомогою тестів на активну системну анафілаксію (АСА) або пасивну шкірну анафілаксію (ПША) на самцях морських свинок лінії Hartley. У фазу сенсибілізації морським свинкам підшкірно (п/ш) вводили 0,02 або 2,0 мг терифлуноміду з повними та неповними ад`ювантами Фрейнда один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Додаткові групи отримували лефлуномід (0,2 або 2,0 мг перорально 5 разів на тиждень протягом 3 тижнів або 2,0 мг п/ш 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів) або овальбумін (0,5 мг п/ш

	1 раз на тиждень протягом 4 тижнів – позитивний контроль) з повними та неповними ад`ювантами Фрейнда. Група негативного контролю не отримувала лікування. У сенсибілізованих овальбуміном тварин спостерігалися виражені анафілактичні реакції. При застосуванні терифлуноміду або лефлуноміду анафілактичних реакцій не спостерігалося. У гомологічному 4-годинному тесті на ПША морським свинкам, які не отримували препаратів раніше, внутрішньошкірно вводили сироватку, зібрану від тварин, яким проводили тест на АСА. Через 4 години після пасивної сенсибілізації тваринам внутрішньовенно вводили терифлуномід, лефлуномід або овальбумін (як у тесті на АСА), змішані з барвником синій Еванса. Через 30 хвилин після введення тварин обстежували на предмет екстравазації барвника. У групі овальбуміну отримано позитивну реакцію на ПША в усіх зразках сироватки. Терифлуномід і лефлуномід були негативними щодо реакції на ПША.
імунотоксичність	Вплив на імунну систему визначали після 1-місячного перорального застосування терифлуноміду щурам. Спостерігалося зменшення кількості лімфоцитів, лейкоцитів, CD3/CD4, CD3/CD8 та В-клітин. Після імунізації гемоціаніном лімфи молюска (Keyhole Limpet Hemocyanin, KLH, 2 мг внутрішньовенно) спостерігалося залежне від дози зниження рівня IgM та IgG з впливом як на первинну, так і на вторинну відповідь. Вторинна відповідь була дещо більшою, ніж первинна, за винятком IgG у самок у групі високої дози (6 мг/кг/добу), де вторинна відповідь була меншою, ніж первинна. NOAEL для впливу на імунну систему у щурів становив < 1 мг/кг/добу.
дослідження механізмів дії	Дослідження механізму дії показали, що A813226 є слабким інгібітором DHO-DH, синтезу ДНК у клітинах L5178Y та проліферації клітин у стимульованих спленоцитах щурів та клітинах L5178Y.
лікарська залежність	За хімічною структурою, фармакологічними, токсикологічними та клінічними даними при застосуванні терифлуноміду не продемонстровано будь-яких ознак залежності та адиктогенного потенціалу або подібності до відомих препаратів, що є предметом зловживання. Ризику для здоров`я внаслідок зловживання не очікується. На підставі цих даних доклінічні дослідження для оцінки адиктогенного потенціалу не проводилися.
токсичність метаболітів	Три домішки та/або другорядні метаболіти терифлуноміду були кваліфіковані у дослідженнях токсичності. 4-TFMA, домішка та другорядний метаболіт, визначений у мишей після одноразового та багаторазового введення. Первинні ефекти були пов`язані з окислювальною дією на еритроцити (зменшення кількості еритроцитів, зниження гематокриту, зниження гемоглобіну, утворення тілець Гайнца) з вторинними ознаками сидерозу в селезінці, печінці та нирках. Збільшення

	кількості ретикулоцитів/поліхромазія, тільця Хоуелла-Джоллі (базофільні гранули) та екстрамедулярний гемопоез у селезінці (зі збільшенням маси селезінки) свідчили про регенеративну реакцію еритрону. NOAEL становив менше 10 мг/кг/добу. Значення C_{max} на 28-й день при застосуванні 10 мг/кг/добу 4-TFMA становили 137 і 454 нг/мл у самців і самок відповідно, а значення AUC – 1957 і 3211 нг.год/мл у самців і самок відповідно. 4-TFMA також досліджували у тестах на генотоксичність. Були отримані позитивні результати *in vitro* (тест Еймса, тест з HPRT, хромосомні аберації в клітинах китайського хом`яка). Тест на позаплановий синтез ДНК (UDS) був сумнівним, і негативні результати були отримані *in vivo* (хромосомні аберації в клітинах кісткового мозку китайського хом`яка та мікроядерний тест на клітинах кісткового мозку мишей). A813226, домішка та другорядний метаболіт, був визначений у щурів після одноразового та багаторазового введення. Первинним ефектом була втрата еритроцитів, пов`язана з окислювальним стресом (зниження параметрів еритрону, підвищені показники метгемоглобіну, тільця Гайнца, збільшення ретикулоцитів з макроцитозом і мінімальне збільшення нейтрофілів). Гіперплазія еритропоетичних клітин у кістковому мозку, посилення екстрамедулярного еритропоезу в селезінці та печінці та відкладення гемосидерину в селезінці, печінці та нирках свідчили про прискорений обіг еритроцитів (скорочення періоду напіврозпаду). Екстрамедулярний еритропоез у селезінці асоціювався зі збільшенням маси селезінки. NOAEL становив 0,3 мг/кг/добу. З A813226 було проведено кілька досліджень генотоксичності через непереконливі результати деяких тестів на кластогенність. Попередні скринінгові (не відповідні до вимог GLP) дослідження хромосомних аберацій у клітинах V79 були негативними або непереконливими (невідтворювані результати, слабкі ефекти та/або відсутність чіткої залежності «доза-відповідь»). Негативні результати були отримані в тестах на мутацію гена, що відповідають вимогам GLP (тести Еймса та HPRT). Тести *in vitro* на хромосомні пошкодження показали непереконливі результати у першому дослідженні на клітинах лімфоми мишей (MLA), тоді як повторне дослідження MLA та 2 незалежні тести на хромосомні аберації *in vitro* на лімфоцитах людини були негативними. A813226 також був негативним щодо кластогенності *in vivo*. Сукупність доказів свідчить про низький генотоксичний ризик для людини невеликої кількості домішки A813226. Більше того, зовнішня незалежна оцінка генотоксичного потенціалу A813226 підтвердила цей висновок, зазначивши, що існує значна кількість доказів, які демонструють відсутність значної генотоксичної небезпеки від домішки A813226.

токсичність домішок	Див. попередній пункт щодо токсичності 4-TFMA та A813226, домішок та другорядних метаболітів. A782068 було ідентифіковано як потенційно генотоксичну домішку у препараті терифлуноміду. Здатність A782068 спричиняти зворотні мутації у бактерій оцінювали на штамах *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA1537, TA98 і TA102 за наявності та відсутності метаболічної активації. A782068, за наявності або відсутності метаболічної активації, не призводив до достовірного збільшення кількості ревертантних колоній у жодного з бактеріальних штамів. Таким чином, не виявлено мутагенності A782086 у тесті Еймса.
інше	**Випробування на подразнення шкіри та очей** Терифлуномід оцінювали щодо подразнення шкіри та очей. Терифлуномід був некорозійним *in vitro* у тесті Corrositex. Для проведення тесту на подразнення шкіри 500 мг терифлуноміду наносили новозеландським білим кролям (віком 16 тижнів, 3 самці) під напівоклюзійну пов`язку на 4 години, при цьому необроблені ділянки шкіри слугували контролем. Подразнення оцінювали через 1, 24, 48 та 72 години. За умов цього дослідження терифлуномід не спричиняв подразнення шкіри. Подразнення очей оцінювали за допомогою тесту *in vitro* Het Cam. Терифлуномід не спричиняв подразнення ока. **Оцінка фототоксичності** Фототоксичний потенціал терифлуноміду оцінювали *in vitro*, оскільки (1) радіоактивність була виявлена у шкірі після одноразового перорального введення щурам ^{14}C-терифлуноміду у дослідженні кількісної загальної авторадіографії (QWBA) та (2) спектр поглинання терифлуноміду показав піки на рівні 205, 250 та 287 нм з відповідними молярними коефіцієнтами екстинкції 19400, 15100 та 20800 $лмоль^{-1}см^{-1}$ відповідно. Клітини 3T3 піддавали впливу або терифлуноміду (до 200 мкг/мл в ДМСО), або препарату позитивного контролю (розчин хлорпромазину гідрохлориду в етанолі), або негативного (носій лікарського засобу) контролю протягом 1 години при температурі приблизно 37 °C, рівні CO_2 7,5 %. Терифлуномід не виявляв потенціалу фототоксичності *in vitro* у клітинах 3T3 при випробуванні до 200 мкг/мл. **Пошукові дослідження *in vitro* потенційної гепатотоксичності** Дослідження з токсикогеноміки на щурах свідчать про потенційну можливість виникнення небажаних наслідків з боку печінки у разі застосування високих доз терифлуноміду (30 та 60 мг/кг/добу протягом 5 днів). Додаткові дослідження з вивчення потенціалу гепатотоксичності проводилися *in vitro*. Як для лефлуноміду, так і для терифлуноміду спостерігався низький цитотоксичний потенціал у первинних гепатоцитах щурів та людини. В ізольованих мітохондріях печінки щурів терифлуномід спричиняв слабке

	пригнічення мітохондріального дихання комплексів I і II (≥ 500 мкмоль/л), слабкий потенціал роз'єднання мітохондріального дихання та деполяризацію внутрішньої мембрани мітохондрій (≥ 125 мкмоль/л). Терифлуномід і лефлуномід у високих концентраціях спричиняли незначне збільшення утворення супероксидного аніону в клітинах H4IIE. У первинних гепатоцитах щурів не спостерігалося значного потенціалу обох сполук щодо апоптозу. Таким чином, дотепер немає доклінічних доказів гепатотоксичності терифлуноміду ні *in vitro*, ні *in vivo*.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Терифлуномід є селективним, оборотним і неконкурентним інгібітором дигідрооротатдегідрогенази (DHO-DH), ферменту, необхідного для синтезу піримідинів *de novo*. У стимульованих антигеном лімфоцитах, таких як Т- і В-клітини, пригнічення цього ферменту призводить до пригнічення активації та проліферації, а також протизапальної дії, що подавляє прояви аутоімунного захворювання. Шляхом виснаження внутрішньоклітинних пулів піримідинів терифлуномід зупиняє прогресування клітинного циклу і проліферацію Т- і В-клітин. Потенціал дії терифлуноміду на лімфоцити людини значно нижчий, ніж той, що спостерігається в дослідженнях проліферації лімфоцитів гризунів, що відображає різну активність щодо DHO-DH у відповідних видів. У моделях EAE у гризунів терифлуномід затримував початок захворювання та зменшував тяжкість захворювання, що відображалося у зменшенні неврологічної симптоматики, покращенні функції нейронів та послабленні патології спинного мозку. Зміни імунних клітин у крові, селезінці та спинному мозку, що спостерігалися на різних стадіях захворювання, загалом послаблювалися при застосуванні терифлуноміду. У дослідженнях фармакології безпеки єдиним ефектом з боку центральної нервової системи, що спостерігався (≥ 10 мг/кг, тільки у щурів), було зниження локомоторної активності. Оскільки спостерігається мінімальне проникнення терифлуноміду в головний мозок здорових щурів, зниження активності, що спостерігалося, ймовірно, є периферичним ефектом. Терифлуномід практично не чинить інгібуючої дії на hERG, але у високих концентраціях (300 мкмоль/л, 81 мкг/мл) може мати слабкі активуючі властивості. Крім незначного вкорочення APD_{50} і APD_{90} в ізольованих волокнах Пуркіньє кролів (100 мкмоль/л, 27 мкг/мл), дослідження впливу на серцево-судинну систему *in vitro* свідчать про те, що високі концентрації можуть підвищувати швидкість реполяризації серця, що, можливо, призводить до вкорочення інтервалу QT. Не спостерігалося будь-якого впливу *in vivo*, оскільки параметри ЕКГ не змінювалися у собак (10 мг/кг). Крім того, у анестезованих щурів, які отримували терифлуномід (25 мг/кг,

	інтрадуоденально), не спостерігалося біологічно значущого впливу на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень. У морських свинок (10 мг/кг) не було виявлено впливу терифлуноміду на дихальну функцію. У щурів спостерігалося збільшення діурезу (≥ 10 мг/кг). Метаболізм та розподіл терифлуноміду вивчали у різних видів тварин, відібраних для токсикологічної та фармакологічної оцінки сполуки. Висока пероральна біодоступність, високий ступінь зв'язування з білками (≥ 99 %), обмежений розподіл, низький кліренс, тривалий $t_{1/2z}$ (внаслідок ентеро-печінкової рециркуляції), а також процеси метаболізму та елімінації, що спостерігаються у тварин, відповідають тим, що спостерігаються у людини. Загалом у всіх видів тварин після багаторазового введення експозиція терифлуноміду збільшувалася лінійно до дози, за винятком собак та вагітних кролів (підвищення більше, ніж пропорційно до дози), без значного впливу статі. Всмоктування (швидке), розподіл (обмежений), метаболізм (гідроліз, окислення та глюкуронідна або сульфатна кон'югація) та процеси виведення терифлуноміду у тварин співпадають з тими, що спостерігаються у людини. Більше того, метаболіти, виявлені у людини, також наявні у тварин. Доклінічна безпека терифлуноміду була ретельно охарактеризована. Більшість органів-мішеней токсичності реагують на надмірну фармакологічну активність сполуки, тобто пригнічення синтезу ДНК. Слід підкреслити більшу чутливість мишей, щурів і собак порівняно з людиною щодо фармакологічної дії терифлуноміду. Ці виражені видові відмінності пояснюють низьке співвідношення експозиції для цієї сполуки.

Власник реєстраційного посвідчення (заявник)

«САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 23648928

(підпис)

(П.І.Б.)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	AUBAGIO®
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
2) Trials conducted	☒ yes ☐ no If not, substantiate
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	**Pharmacological characterisation *in vitro*** Teriflunomide was tested on mouse splenic lymphocytes stimulated to proliferate with either lipopolysaccharide (20 µg/ml), phytohemagglutinin (3 µg/ml), or concanavalin A (Con A) (3 µg/ml). Proliferation was measured in a MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay. Teriflunomide inhibited proliferation in a concentration dependent manner (1-100 µM) showing similar potencies on the responses elicited by all 3 mitogens (IC_{50} values were not calculated). In rat splenocyte studies, teriflunomide inhibited Con A stimulated proliferation (measured by [3H] thymidine incorporation) in a concentration-dependent manner with IC_{50} values of 93.7 nM and 102 nM. The addition of uridine (30 µM) to the teriflunomide treated cultures completely reversed the inhibition of cell proliferation. The impact of teriflunomide on the activation, proliferation, and viability of different lymphocyte populations in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) isolated from healthy human subjects was studied. PBMC were obtained from 4 healthy donors and stained with a fluorescent tracking dye (CellTraceTM Violet) to monitor proliferation via flow cytometry. Anti-CD3 antibody induced proliferation in all T cell subsets monitored within the PBMC population (CD3 expressing populations in combination with CD4, CD8, or CXCR5). Teriflunomide (25 and 100 µM) inhibited proliferation in each of these subsets in a concentration-dependent manner. The addition of exogenous uridine (50 µM) resulted in significant reversal of inhibition at both concentrations of teriflunomide in all T cell subsets ($p<0.0500$ for all groups). Anti-CD3 antibody treatment significantly activated CD3 expressing T cells. Teriflunomide inhibited this activation in a concentration-dependent manner and this was reversed by the addition of exogenous uridine. In the same study, CpG oligodeoxynucleotide, a toll-like receptor-9 agonist, was used to induce CD19+ B cell proliferation. Teriflunomide significantly inhibited proliferation in this population at both concentrations tested (25 and 100 µM). CD19+ B cells were significantly activated by CpG oligodeoxynucleotide as determined by increased expression of CD80 ($p=0.0006$). Teriflunomide at 100 µM induced a small but significant reduction on the mean percentage of

activated B cells. The lower concentration of teriflunomide tested (25 μM) had little effect. Tetanus toxoid (TT) stimulated proliferation in the CD3+, CD4+, CD45RO expressing memory cell population, *in vitro*. Teriflunomide inhibited proliferation in this population at both concentrations tested (25 and 100 μM). The addition of exogenous uridine (50 μM) resulted in significantly reduced inhibition by teriflunomide ($p<0.0500$). T cell activation, as determined by a shift in CCR7 expression (loss of CCR7), was induced by TT. However, this activation was not statistically significant. Hence, no significant differences were observed in activation of these TT-stimulated cells in the presence of either concentration of teriflunomide. Viability in the lymphocyte population stimulated with anti-CD3 antibody was not significantly impacted by teriflunomide at 25 μM. A small but significant drop in viability was observed in anti-CD3 antibody stimulated cells treated with the higher concentration of teriflunomide (100 μM) (93.15% viability versus 96.18% in the control cells, $p = 0.0392$). No significant effect on viability was observed at either concentration of teriflunomide in either the TT stimulated- or CpG oligodeoxynucleotide-stimulated lymphocyte populations.

Against a panel of over 100 receptors, enzymes, and ion-channels, teriflunomide (10 μM,) did not exhibit greater than 50% inhibition in any of the assays in which it was tested. Slight potentiating effects were observed in the cyclooxygenase-1 (-37%) and purinergic (-44%) receptor assays. Teriflunomide only weakly displaced ligand binding to 5-HT1D receptors from bovine caudate (22% inhibition of control specific binding), to progesterone binding to receptors from MCF-7 (human breast cancer) cells (cytosol) and to thyroid hormone binding to receptors from rat liver (21% inhibition of control specific binding, in each case) and inhibited constitutive endothelial nitric oxide synthase (NOS) in human umbilical vein endothelial cells cultures (HUV-EC-C) (24% inhibition of control values). Teriflunomide had little or no effect on other receptors, ion channel, or enzyme assays.

Pharmacologicgal Characterisation *in vivo*

Effect on neurological deficit, neuronal function and spinal cord pathology in rodent EAE models

In the SJL/J mouse model of experimental autoimmune (or allergic) encephalomyelitis (EAE) induced with myelin proteolipid protein, daily, oral administration of teriflunomide (20 mg/kg), starting on day 1 post disease induction, significantly delayed the onset of EAE symptoms for about one week and significantly reduced maximal and cumulative disease scores. A lower dose (10 mg/kg) was without effect on any of the parameters assessed.

Teriflunomide was tested in two acute rat models of EAE induced with spinal cord homogenates.

In Lew/CrlBR rats when administered at 10 mg/kg, at disease induction, teriflunomide reduced paralytic symptoms by 90%. In Lewis rats when administered after the initiation of an episode teriflunomide (3 or 10 mg/kg) attenuated the disease symptoms and prevented weight loss.

Teriflunomide was administered orally, once daily in DA rats in which EAE was induced with rat spinal cord homogenate. Different dosing regimens were assessed during the progression of EAE with treatment beginning 1 day after immunisation (prophylactic), at the onset of neurological disease symptoms (onset), and at the remission of neurological disease symptoms (remission). Prophylactic administration of teriflunomide in DA rats significantly altered disease progression. When tested at a dose of 3 mg/kg, onset of disease symptoms was delayed by 4 to 7 days compared to vehicle control. A 10 mg/kg dose attenuated disease scores throughout the course of the study. Furthermore, teriflunomide (3 and 10 mg/kg) significantly reduced the cumulative and maximal disease scores. Histopathological analysis revealed that inflammation, demyelination and axonal loss were significantly reduced (between 80 and 90%) by teriflunomide (10 mg/kg) compared to vehicle controls. When dosing started at the beginning of disease onset (therapeutic regimen), teriflunomide (1, 3, or 10 mg/kg, PO, once daily) quickly reversed the disease symptoms with a significant reduction of the maximal ($p< 0.05$; overall) and cumulative disease scores as compared to vehicle treated rats ($p < 0.01$; for teriflunomide at 3 or 10 mg/kg). Histopathological analysis of spinal cords from EAE rats showed a statistically significant reduction of inflammation, demyelination and axonal loss at 10 mg/kg. When teriflunomide was first administered at the time of confirmed disease remission, a point where all rats had reached equivalent maximal neurological scores, both the 3 and 10 mg/kg oral doses reduced cumulative scores for the remaining course of the disease. Histopathological analysis of spinal cords from rats treated with a dose of 10 mg/kg showed a statistically significant reduction of inflammation, demyelination and axonal loss. A lower dose (3 mg/kg) reduced inflammation and preserved axons, but had no effect on demyelination. At the end of the same study, electrophysiological somatosensory evoked potentials (SSEP) measurements were conducted in rats treated therapeutically with teriflunomide commencing at disease onset and remission. Administration of teriflunomide (10 mg/kg) at disease onset prevented both a decrease in waveform amplitude and an increase in the latency to waveform initiation compared to vehicle controls. Teriflunomide (10 mg/kg) treatment initiated at disease remission improved evoked potential amplitude, decreased latency to waveform initiation, and enhanced recovery time. These results indicate that therapeutic dosing with teriflunomide beginning at either disease onset or at remission of disease symptoms improves conduction velocity, increases axonal recruitment and enhances recovery time.

Impact on EAE induced immune cell changes in blood, spleen, and spinal cord after chronic administration to DA rats

Teriflunomide (10 mg/kg) or vehicle was administered orally, once daily beginning at onset of EAE disease symptoms. Samples were taken at 4 stages of disease: onset (prior to administration of teriflunomide), acute attack, remission, and relapse. To assess the effect of teriflunomide treatment in the DA rat EAE model, unprocessed whole blood was

	assayed in an Advia 120 automated cell counter to quantify changes in the total numbers of specific immunocytes at different stages of disease. PBMC preparations, as well as cells isolated from spleen and cervical spinal cord, were stained for cell surface markers and analysed using fluorescence-activated cell sorting to assess frequencies of specific cell subsets, including CD3+ T cells, CD4+ T cells, CD8+ T cells, CD45RA+ B cells and CD161a+ natural killer (NK) cells. EAE produced complex changes in immunocyte populations in blood (analysis performed on whole blood and PBMCs), spleen and spinal cord. In whole blood, the majority of these perturbations were attenuated and in some cases completely normalised by teriflunomide. Importantly, treatment with teriflunomide did not adjust cell counts beyond baseline measures. Perturbations in T-cells, B-cells and NK cells in the PBMCs, spleen, and cervical spinal cord were also observed throughout the various disease stages and many of these changes were attenuated by teriflunomide. Changes in immunocyte populations due to teriflunomide administration generally did not deviate outside baseline levels. The total CD3+ T-cell and CD161a+ NK cell counts were significantly increased in the cervical spinal cord at 3 stages of disease progression (acute attack, remission, and relapse) in EAE compared to naïve rats. Teriflunomide treatment reduced these cell subpopulations to levels similar to those observed in naïve rats. **Pharmacological evaluation of potential impurities** **- A813226** A813226, an impurity and minor metabolite of teriflunomide, was evaluated for pharmacological activity via inhibition of proliferation of isolated rat splenocytes stimulated with Con A. Additionally, to confirm that the mechanism of action was dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH)-dependent, the ability of exogenous uridine to reverse the inhibition was also studied. Comparisons were made directly to teriflunomide in this assay. Teriflunomide exhibited anti-proliferative activity, with an IC_{50} value of 0.102 μM. The addition of uridine to teriflunomide-treated cultures completely reversed the inhibition of cell proliferation. The antiproliferative activity of A813226 was less potent (IC_{50}= 45.54 μM) than teriflunomide and only partial reversal of inhibition by exogenous uridine was seen. **- A782068** A782068, a potential impurity of teriflunomide, was evaluated for pharmacologic activity via inhibition of proliferation of isolated rat splenocytes stimulated with Con A. Additionally, to confirm that the mechanism of action was DHODH- dependent, the ability of exogenous uridine to reverse the inhibition was also studied. Comparisons were made directly to teriflunomide in this assay. Teriflunomide (IC_{50}: 93.7 nM) and A782068 (IC_{50}: 97.1 nM) exhibited similar anti-proliferative activity. The addition of uridine to teriflunomide- and A782068-treated cultures completely reversed the inhibition of cell proliferation.
2) secondary pharmacodynamics	Secondary pharmacodynamic studies have not been conducted with teriflunomide.
3) safety pharmacology	**Effects on Central Nervous System**

Female mice (6/group, age not identified) were orally administered teriflunomide at 0 (Tylose 0.5% HEC) 3, 10, or 30 mg/kg a single time. Effects on general behavior (Irwin profile) were evaluated through direct observation. No effects on overt behavior or body temperature were observed.

Male Sprague-Dawley rats (5-7 weeks old, 5 or 10/group) were orally administered teriflunomide at 0 (0.5% hydroxyethyl cellulose), 3, 10, or 30 mg/kg a single time. Teriflunomide had no significant effect on general behavior, body temperature, proconvulsant liability, or anticonvulsant potential. A significant decrease (-31%) in locomotor activity was noted at 30 mg/kg during the exploratory phase (<30 min) and at 10 and 30 mg/kg when recorded over 23 hours (-27% and -36%, respectively).

Effects on Cardiovascular System

The potential effects of teriflunomide on I_{Kr} currents in CHO cells stably expressing the human cardiac human ether-a-go-go related gene (hERG) channel were evaluated using the whole-cell patch-clamp technique. Increasing concentrations of 10, 30, 100 and 300 µmol/L teriflunomide were sequentially tested. Teriflunomide at concentrations of 10 and 30 µmol/L inhibited hERG channel current by an average of 6.6 and 11.1%, respectively. At a concentration of 100 µmol/L, somewhat less inhibition was observed (4.9%). Teriflunomide at 300 µmol/L increased the hERG currents by 4.2 to 22.1% on 5 out of 6 cells tested suggesting that at high concentrations, teriflunomide acts as a weak activator of hERG. The positive control cisapride (0.10 µmol/L) inhibited hERG currents by 80.8% and 78.6% for the 2 cells tested, demonstrating the expected effects of the model. In conclusion, teriflunomide produced little or no inhibitory effects on hERG but at very high concentrations may have weak activator properties.

Teriflunomide was evaluated for effects on resting membrane potential (RP), action potential amplitude (APA), maximal rate of rise (V_{max}) of action potential and action potential duration (APD_{50} and APD_{90}) of rabbit Purkinje fibers stimulated electrically. Six Purkinje fibers were tested at 0 (Krebs solution containing 0.25% DMSO), 0.1, 1, 10 and 100 µmol/L teriflunomide (ie 0, 0.027, 0.27, 2.7 and 27 µg/mL, respectively) sequentially applied every 30 minutes. Reversibility of the effects was evaluated by superfusion of control solution for 30 minutes. The fibers were stimulated at the basal rate of 1 pulse per second (1 Hz). Higher (3 Hz) and lower (0.25 Hz) stimulation rates were also tested. Concentrations of 0.1, 1, and 10 µmol/L teriflunomide had no effect on RP or action potential parameters (APA, V_{max}, APD_{50} and APD_{90}), whatever the stimulation rate. At 100 µmol/L, teriflunomide induced a slight and statistically significant shortening in the APD_{50} and APD_{90}. The mean APD_{90} was shortened by 7%, 15% and 23% at 3 Hz, 1 Hz and 0.25 Hz, respectively. The RP and the other action potential parameters (APA, V_{max}) were not changed. The mean effects on APD_{50} were slightly more marked than on APD_{90} (-11%, -24%, -45% at 3 Hz, 1 Hz and

	0.25 Hz, respectively). The effect was reversible after 30 minutes of washout. Male Wistar rats (age not specified, 3/group) were anaesthetised with urethane and a carotid blood pressure recording catheter inserted. Rats were administered teriflunomide at 0 (0.5% Tylose HEC H 4000), 2.5, 10, or 25 mg/kg intraduodenally a single time. The effect on arterial blood pressure and heart rate was evaluated. No biologically relevant effects were observed. Teriflunomide was orally administered to telemetered Beagle dogs (3/sex, 18 to 38 months old) at 0 (0.5% hydroxyethylcellulose), 3 or 10 mg/kg. Dogs were dosed once per week for 3 weeks using a crossover design. Clinical signs were observed. Cardiovascular parameters [systolic, diastolic, and mean arterial blood pressure, heart rate, and ECG waveforms (lead II) - PQ, QRS, QT, QTc (Bazett's formula), and RR] were evaluated pre-treatment and up to 24 hours post-dosing. Teriflunomide had no significant effect on any cardiovascular parameter. **Effects on Respiratory System** Teriflunomide was orally administered to male Dunkin Hartley guinea pigs (8/group, age not specified) at 0 (0.5% hydroxyethylcellulose), 3 or 10 mg/kg. The effect on respiratory function was evaluated using whole body plethysmography. Respiratory parameters were recorded pre-treatment and for 20 hours post-dosing. Respiratory rate, tidal volume, minute volume, peak inspiratory flow, peak expiratory flow, inspiration time, expiration time, and airway resistance (enhanced pause) were analysed. Teriflunomide did not induce any effect on the respiratory parameters up to 10 mg/kg PO. **Effects on Renal System** The effect of teriflunomide on diruresis was evaluated in saline loaded rats. Teriflunomide was orally administered to male CD rats (10/group, age not specified) at 0 (0.5% hydroxyethylcellulose), 1, 3 10, or 30 mg/kg. Teriflunomide was administered concurrently with 25 mL/kg isotonic saline. Urine was collected for 0-5 hours and 5-24 hours. Urinary volume, pH, ions (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{+2}, Mg^{+2}, PO_4^{-3}), creatinine, urea and total protein were measured. Teriflunomide had no significant effects at 1 and 3 mg/kg, whereas at 10 and 30 mg/kg, a moderate, dose-related increase in diuresis and Na^+, K^+, and Cl^- excretion occurred. These effects were more marked at early (5 hours) than late (24 hours) post-dose measurement times. Moderate increases in PO_4^{-3} and urea excretion also occurred at 30 mg/kg.
4) pharmacodynamic interactions	Pharmacodynamic drug interaction studies have not been conducted with teriflunomide.
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	Plasma teriflunomide, 4-TFMA and A813326 concentrations were analysed using validated bioanalytical assays in mice, rats, rabbits, and/or dog. Teriflunomide was first determined by high performance liquid chromatography (HPLC) coupled with ultraviolet (UV) detection and later by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry

	(LC-MS/MS) method; both with a lower limit of quantification (LLOQ) of 0.100 µg/mL. 4-TFMA was first analysed by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) with LLOQ of 0.500 ng/mL and later by LC-MS/MS with LLOQ of 1.00 ng/mL. A813226 was analysed using a LC-MS/MS method with a LLOQ of 0.5 ng/mL. The analytical methods were validated within the calibration range with respect to LLOQ, intra- and inter-assay precision and accuracy, dilution, matrix effect, extraction recovery and/or specificity.
2) absorption	The rate and extent of absorption of an oral dose of teriflunomide was assessed in fasted CD-1® mice, Sprague Dawley (SD) rats, New Zealand White rabbits and Beagle dogs. Following a single oral administration of 7.5 mg/kg, mean teriflunomide C_{max} of 36.9 µg/mL was reached by 1 hour post dose in male mice; mean teriflunomide C_{max} of 48.4 µg/mL was reached by 6 hours post dose in male rats; mean teriflunomide C_{max} of 25.9 µg/mL was reached by 4-8 hours post dose in male rabbits; mean teriflunomide C_{max} of 58.9 µg/mL was reached by 1-4 hours post dose in male dogs. Based on the ratio of urinary excretion of radioactivity data following oral and IV administration, teriflunomide oral bioavailability was nearly complete after a single oral administration in mice, rats, rabbits and dogs. This was confirmed by the high estimated oral bioavailability in animals (~100% in mice, rats, and dogs, and somewhat lower in rabbits (63.8%)).
3) distribution	Teriflunomide plasma pharmacokinetics characterised in all 4 animal species studied (mouse, rat, rabbit, and dog) showed a limited steady-state volume of distribution (Vss), with values ranging from 0.073 to 0.163 L/kg, compared to the volume of total body water of 0.6 to 0.7 L/kg in the respective species. ***In vitro* plasma protein binding** In vitro plasma protein binding was assessed using ^{14}C-teriflunomide by equilibrium dialysis in plasma. Teriflunomide showed high plasma protein binding in all species examined: mouse (99.98%), rat (96.0 to 99.2%), dog (97.2 to 98.8%), monkey (98.9 to 99.2%), and human (99.5 to 99.7%). Protein binding was constant over the concentration range (0.5 to 100 µg/mL) in mouse and monkey plasma, but binding saturation was observed in rat (concentration range 1.32 to 85.8 µg/mL) and dog (concentration range 0.620 to 112 µg/mL) at concentrations >10 µg/mL. In humans, protein binding was constant over the concentration range of 0.750 to 573 µg/mL, but binding saturation was observed at 839 µg/mL. **Blood/Plasma distribution** The partitioning of radioactivity between plasma and blood cells was investigated *in vivo* following a single IV (3 mg/kg) and oral (7.5 mg/kg) administration of ^{14}C-teriflunomide to male mice, male rats, male rabbits, and male dogs. Following single IV or oral administration, the majority of the radioactivity in the blood component was distributed in plasma and to a much lesser extent to the red blood cells over 24 hours post dosing. The mean red blood cell/plasma ratios of radioactivity ranged from 0.161 to 0.336. **Tissue distribution**

	After a single oral administration of ^{14}C-teriflunomide at 7.5 mg/kg to male SD (albino) and Long-Evans (pigmented) rats, radioactivity was measured up to 72 hours in albino rats and at 24, 336 and 672 hours in pigmented rats. Radioactivity distributed rapidly and was observed in all of the tissues examined. The highest levels were found in tissues associated with metabolism and excretion (gastrointestinal tract, liver, kidney [medulla and cortex], lung), as well as skin. In other tissues, levels were similar to or lower than those found in the blood, with the lowest levels were found in the brain, spinal cord, and eyes. Concentrations of radioactivity were also observed in male genital organs (testis, epididymis, seminal vesicles), and in the skin, uveal tract and the eye from 1 to 72 hours hour postdose. By 336 hours postdose, radioactivity had been eliminated from most tissues in pigmented rats. Skin had the highest concentration of radioactivity (4790 ng-eq/g). Radioactivity was still observed in the stomach, lung, spleen, blood, and liver. At 672 hours postdose, elimination of radioactivity was complete from all tissues except the skin (898 ng-eq/g) in pigmented rats. ***Central Nervous System (CNS) penetration*** Limited CNS penetration was observed in healthy SD and Dark Agouti rats after a single oral dose of 7.5 and 10 mg/kg of ^{14}C-teriflunomide, respectively (brain or spinal cord/blood ratio at 2 or 8 hours post dose was ≤2%). Similar results in brain were observed in Dark Agouti rats with EAE, in which the blood/brain barrier is disrupted, after a single oral dose of 10 mg/kg of ^{14}C-teriflunomide (brain/blood ratio at 2 or 8 hours post dose was or equal than 3%). However, higher ^{14}C-teriflunomide concentrations were observed in the cervical spinal cord in the EAE rats (spinal cord/blood ratio at 2 or 8 hours post dose was on average ~ 8%). Following daily oral dose of teriflunomide at 10 mg/kg for 15 days and a single oral dose of 10 mg/kg of ^{14}C-teriflunomide on Day 25, ^{14}C-teriflunomide concentrations in brain were similar between EAE and naïve rats, representing ≤4% of that in blood at 8 hours post dose. Concentrations in the cervical spinal cord of EAE rats were similar to that in the control rats (cervical spinal cord/blood ratio at 8 hours post dose was ≤5%). There was no special affinity to any particular regions of brain.
4) metabolism	Teriflunomide metabolism was investigated *in vitro* and/or *in vivo*, in the different animal species used (CD-1® mice, SD rats, New Zealand rabbits and Beagle dogs). Metabolism of teriflunomide was moderate in all species. After IV and oral administration of ^{14}C-teriflunomide, the unchanged compound was the predominant component in plasma (> 85%). The proposed biotransformation pathways of teriflunomide included oxidation, hydrolysis, and glucuronide or sulfate conjugation. *In vivo* metabolism studies indicated similar qualitative patterns of metabolism in mouse, rat, rabbit, dog and human. 4-TFMA oxanilic acid was the major metabolite in the excreta of all 4 animal species and human, and accounted for approximately 7%, 43%, 5%, 38%, and 18% of the oral dose in excreta of mouse, rat, rabbit, dog, and human, respectively. Each

	of the other metabolites accounted for less than 5% of the oral dose. All detected metabolites in human samples were observed in at least 1 animal species.
5) excretion	Teriflunomide terminal half-life ($t_{1/2z}$) was 18 to 37 hours in CD-1® mice, SD rats, and Beagle dog, and was about 4 to 5 hours in New Zealand rabbits, after single IV or oral administration of ^{14}C-teriflunomide. In these species, plasma clearance was 4.44 to 13.7 mL/h/kg after IV administration. Teriflunomide excretion was almost complete (88% to 99% of the administered radioactive dose) in mice, rats, rabbits and dogs following 7.5 mg/kg oral and 3 mg/kg IV administration of ^{14}C-teriflunomide. The excretion was species-dependent: faeces were the major route in mice, rats, and dogs, whereas urine was the major route in rabbits. In rats, substantial gastrointestinal secretion was observed. Milk excretion of radioactivity was demonstrated in lactating female rats.
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	No animal drug-drug interaction studies were conducted.
7) other pharmacokinetic studies	A study in rats demonstrated that A813226, an impurity in the drug product, was also a minor *in vivo* metabolite of teriflunomide. A813226 was administered at doses equivalent to those administered as an impurity in the teriflunomide formulations (Concentrations of A81 3226 were mimicked for freshly prepared teriflunomide formulations (ie non-frozen) (0.15 µg/mL) and after freeze/thaw (0.6 µg/mL). After a high single oral administration of teriflunomide (100 mg/kg), A813226 AUC_{last} value was much higher, ie, 65.0 ng.h/mL. A813226 concentrations were 4 to 5 orders of magnitude lower than the teriflunomide concentrations (with teriflunomide AUC_{last} of 7130 µg/ml). Fractional clearance of teriflunomide as A813226 was estimated to be 2.81%. Therefore, the observed systemic exposure of A813226 following oral teriflunomide administration was not primarily attributable to A813226 present in the dosing formulations.
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	Teriflunomide was orally administered to Naval Medical Research Institute (NMRI) mice (2/sex/group) once at 100 or 200 mg/kg in potato starch vehicle. Mice were observed for 3 weeks thereafter. No effects were observed at 100 mg/kg. Administration of 200 mg/kg resulted in reduced motility, bristling fur, squatting, transient trembling, crawling, prone position, narrowed palpebral slits, lacrimation, red-brown discolored feces, and body weight loss. Death occurred 6 to 8 days after dosing in all mice at 200 mg/kg. Macroscopic findings in dead mice included patchy dark red-brown or red discoloration of the bowel contents. No findings were observed in mice surviving to scheduled termination. The LD_{50} was estimated between 100 and 200 mg/kg. Teriflunomide was intraperitoneally administered to NMRI mice (2/sex/group) once at 100 or 160 mg/kg in potato starch vehicle. Mice were observed for 3 weeks thereafter. Death occurred within 3 days post-dosing at 100 mg/kg (1 male) and 160 mg/kg (2 males and 2 females).

	Clinical signs included trembling gait, lacrimation, panting, prone position, dark redbrown feces, stilted gait (100 mg/kg); reduced motility (≥100 mg/kg); diarrhea, crawling, and increased depth of respiration (160 mg/kg). Body weight loss was seen during the first week in the surviving male mouse at 100 mg/kg. Macroscopic findings in 1 dead mouse included redbrown encrustation of the anus with feces. No macroscopic findings were observed in mice surviving to scheduled termination. The LD_{50} was estimated between 100 and 160 mg/kg. Teriflunomide was orally administered to Wistar rats (1 to 2/sex/group) once at 100, 200 or 500 mg/kg in potato starch vehicle. Rats were observed for 3 weeks thereafter. No effects were observed at 100 mg/kg. Mortality was observed at 200 mg/kg (1 male and 1 female) and 500 mg/kg (1 male and 1 female) between 3 and 5 days after administration. Clinical signs of reduced motility (≥200 mg/kg); squatting and diarrhea (200 mg/kg) were observed. Effects on body weight could not be determined since all rats died within 1 week at 200 and 500 mg/kg. Macroscopic findings in dead rats included isolated reddening of the entire intestinal mucosa. No findings were observed in rats surviving to scheduled termination. The LD_{50} was estimated between 100 and 200 mg/kg. Teriflunomide was intraperitoneally administered to Wistar rats (2/sex/group) once at 63 or 100 mg/kg in potato starch vehicle. Rats were observed for 3 weeks thereafter. Mortality was observed at 100 mg/kg (2 females) between 2 and 9 days after dosing. Clinical signs included edema of the iris (63 and 100 mg/kg) and reduced motility, diarrhea, ataxic gait, bristling fur, panting, stilted or trembling gait (100 mg/kg). Body weight loss was seen in 1 female at 100 mg/kg. Macroscopic findings in dead rats were unremarkable. Rats surviving the 3-week observation period after dosing with 100 mg/kg had fusion of the partly swollen livers or liver deposits (presumptive compound-induced capsular fibrosis). The LD_{50} was estimated at 100 mg/kg.
2) Repeated dose toxicity	Repeat dose toxicity studies of teriflunomide in mice (3-month PO), rats (4-week IV; 3-, 6-month PO) and dogs (4-week IV; 3- and 12-month PO) generally identified target organs that reflect the exaggerated pharmacologic activity of the compound. Primary adverse events were seen in bone marrow (decreased erythropoiesis and/or granulopoiesis), lymphoid organs (atrophy), oral cavity/gastrointestinal tract (epithelial degenerative changes, erosions, ulcers, bleeding), and reproductive organs (tubular degeneration of the testes in rats and mice, and atrophy of the ovary in mice). Anemia, leukopenia, lymphopenia, decreased platelet counts (thrombocytopenia), and secondary infections were related to the effects on the bone marrow and/or lymphoid organs. Furthermore, hemorrhages in multiple organs (sometimes lethal) occurred secondary to the reduced platelet counts. Regenerative hemopoietic effects were sometimes seen (increased hemopoietic cells in bone marrow and extramedullary hemopoiesis in the spleen). Effects not clearly related to the pharmacologic activity of teriflunomide included Heinz bodies in erythrocytes and/or increased methemoglobin,

	which were indicative of an oxidative effect on red blood cells. These effects were also observed in rodents following oral administration of the minor metabolites 4-TFMA and A813226 and may be associated with the aniline moiety of the molecule(s). In addition, the pancreas was identified as a target organ of toxicity in the 12-month dog study (acinar degeneration and individual acinar cell necrosis with loss of acini, fibrosis, and a minimal mononuclear inflammatory cell infiltrate), a finding which was not observed in other species. There were no clinical signs or alterations in clinical pathology parameters (amylase, lipase or trypsin-like immunoreactivity) that correlated with the light microscopic changes in the pancreas. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for teriflunomide was 0.3 mg/kg/day in the 6-month rat toxicity study and 0.2 mg/kg/day in the 12-month dog toxicity study. The $AUC_{0\text{-}24}$ values for teriflunomide in the chronic rat and dog studies were 27.8 and 23.4 µg.h/mL and C_{max} values were 1.6 and 1.5 µg/mL at the NOAELs, respectively. Systemic exposure generally increased with escalating dose in mice, rats and dogs treated with teriflunomide for up to 3, 6 and 12 months, respectively. There were no distinct gender-related differences for teriflunomide. Accumulation of teriflunomide was observed in all species after repeated doses. The concentrations of 4-TFMA were considerably lower than the concentrations of teriflunomide (approximately less than 0.01 to 0.07% of $AUC_{0\text{-}24h}$).
3) Genotoxicity: in vitro	**Ames Test** Teriflunomide was tested for its ability to induce mutations in 4 strains of *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA1537, and TA98) and one strain of *Escherichia coli* (WP2uvrA) with and without metabolic activation. Teriflunomide did not increase the number of revertant colonies in any bacterial strains in the presence or absence of metabolic activation up to 5000 µg/plate. In conclusion, teriflunomide was negative in the bacterial reverse mutation test. **Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (HPRT) Test in chinese hamster lung V79 cells** The mutagenic potential of teriflunomide was evaluated in mammalian V79 Chinese hamster lung cells in 3 separate studies. The first and second studies were considered invalid due to noncompliance with GLP and ICH Guidelines, respectively. The third study was considered valid and is reported below. Cells were exposed to the teriflunomide for 4 h in the presence or absence of Aroclor 1254-induced rat liver S9 in 2 independent experiments. Positive, negative (untreated), and solvent controls (DMSO) were used. The highest concentration of teriflunomide tested was 1750 µg/mL in the first experiment and 1250 µg/mL in the second experiment. Teriflunomide did not induce a statistically significant increase in mutant colonies at any concentration. Thus, teriflunomide was not mutagenic in the V79 Chinese hamster cell HPRT gene mutation test. ***In vitro* Chromosome Aberration Test in human lymphocytes**

	Teriflunomide was evaluated for the ability to induce structural chromosome aberrations in cultured human lymphocytes with and without metabolic activation. Additional experiments evaluated the pharmacological influence of inhibition of de novo pyrimidine synthesis on the observed response. Human peripheral blood lymphocytes were exposed to teriflunomide for 3 or 20 h without S9 mix and 3 h with S9 mix, and were grown until harvesting (20 h after the beginning of treatment). The negative control was DMSO and the positive controls were mitomycin C and cyclophosphamide. Teriflunomide was negative in the *in vitro* chromosome aberration test in cultured human peripheral blood lymphocytes after 20-h treatment without metabolic activation (up to 75 µg/mL) but was positive after 3-h treatment with (≥300 µg/mL) and without (≥350 µg/mL) metabolic activation. The addition of an exogenous pyrimidine (uridine) during the 3-h treatment without metabolic activation up to harvest reduced the effect, both in terms of cytotoxicity and the number of cells with structural chromosome aberrations. This demonstrates the role of teriflunomide-induced nucleotide pool imbalance and inhibition of DNA synthesis in the induction of chromosome aberrations. These results suggest that the mechanisms leading to the induction of cytotoxicity and chromosome damage are linked to the pharmacological activity of the compound. A non-linear or threshold dose-response relationship can be anticipated.
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	***In vivo* Bone Marrow Micronucleus Test in mice** The potential of teriflunomide to induce micronuclei in polychromatic erythrocytes of bone marrow was evaluated in mice. NMRI mice (approximately 7 weeks old, 5/sex/group) were orally administered 0 (2% starch mucilage), 10, 30 or 100 mg/kg/day teriflunomide for 2 consecutive days or 50 mg/kg cyclophosphamide (positive control) once. Bone marrow was sampled from all groups 24 h post-dosing. Teriflunomide did not increase the number of micronucleated polychromatic erythrocytes. Alternatively, cyclophosphamide produced marked increases of the polychromatic erythrocytes with micronuclei. ***In vivo* Chromosome Aberration Test in Chinese hamsters** The potential of teriflunomide to induce chromosome aberrations in bone marrow cells was evaluated in Chinese hamsters (8-40 weeks old, 5/sex/group) following oral administration of 0 (2% starch mucilage), 20, 60 or 200 mg/kg/day for 2 consecutive days. An additional group received a single oral dose of 50 mg/kg cyclophosphamide (positive control). Bone marrow was sampled from all groups 24 h post-dosing. Moderate cytotoxicity was observed at 200 mg/kg/day (mitotic index 6.3%) and a low cytotoxicity was observed at 60 mg/kg/day (mitotic index 8.4%) as compared to negative controls (mitotic index 11.2%). No increase was noted in the number of cells in metaphase. No significant increase in the rate of cells with chromosome aberrations was observed in any of the animals treated with teriflunomide compared to vehicle control. Alternatively, marked increases of the number of cells with chromosome aberrations were obtained with the positive control article.

	In conclusion, teriflunomide was found negative in the *in vivo* Chinese hamster bone marrow chromosome aberration test. **Repeat-dose *in vivo* Chromosome Aberration Test in rats** The clastogenic potential of teriflunomide was assessed in an *in vivo* cytogenetics assay in bone marrow cells following daily oral administration to SD rats (approximately 6-7 weeks old, 5/sex/group) at dosages of 0 (2% starch mucilage), 1, 10 and 20 mg/kg/day for 14 days. A dose-dependent reduction of the mitotic index was observed in male and female rats (86%, 79%, and 47% of control at 1, 10 and 20 mg/kg/day, respectively), indicating that the bone marrow was exposed to teriflunomide. No increase in the frequency of cells with chromosome aberrations was observed in any teriflunomide group (0.1 to 0.5% cells with chromosome aberrations excluding gaps) compared with the negative control value (0.2% cells with chromosome aberrations excluding gaps) and our historical control data range (0.0 to 0.6% cells with chromosome aberrations excluding gaps). In addition, teriflunomide did not induce a biologically relevant increase in the number of cells with numerical chromosome aberrations (polyploidies, endoreduplications).
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	Two-year bioassays were conducted to evaluate the carcinogenic potential of teriflunomide in mice and rats. No teriflunomide-related neoplastic findings were observed in mice and rats at the highest dose administered (12 and 4 mg/kg/day, respectively). A decrease in survival was observed in the mid (1.5 mg/kg/day) and high (4.0 mg/kg/day) dose male rats and in the high (12 mg/kg/day) dose mice of both sexes.
short-term studies or mid-term studies	-
additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	**Male fertility study in rats** Teriflunomide was orally administered to male SD rats (9 weeks old, 26/group) at 0 (2% potato starch), 1, 3, or 10 mg/kg/day for 10 weeks prior to cohabitation with untreated females, during cohabitation (up to 3 weeks), and after cohabitation through Week 15. The total duration of dosing was 97 days. A slight decrease in epididymal sperm count (up to 12.5%) in the epididymides was observed in the 10 mg/kg/day group, but was not associated with microscopic abnormalities in the testes or epididymides. There were no compound-related effects on mating performance, fertility, or gestation parameters (including fetuses) in any dose group. The NOAEL for fertility and reproductive performance was 10 mg/kg/day. **Female fertility study in rats** Teriflunomide was orally administered to female SDrats (at least 9 weeks old, 26/group) at 0 (2% potato starch), 0.84, 2.6 or 8.6 mg/kg/day

	for 14 days prior to cohabitation with untreated males, during cohabitation, and up to gestation day (GD) 6. The total duration of dosing was 21 to 36 days. There were no compound-related effects on mating performance or fertility (pregnancy rate, mean corpora lutea, mean preimplantation loss) at any dose level. Compound- and dose-related effects were noted in embryos and fetuses of all dose groups. Mean fetal body weight decreased dosedependently in all dose groups. In the 2.6 and 8.6 mg/kg/day dose groups, total postimplantation loss, increases in early resorptions, and decreases in number of fetuses per litter occurred. In the 2.6 mg/kg/day dose group, two fetuses had external malformations. The NOAEL for female fertility was 8.6 mg/kg/day. The NOAEL for early embryonic development was less than 0.84 mg/kg/day.
embryotoxicity	Teriflunomide is embryotoxic and teratogenic in rats and rabbits when administered during the period of organogenesis (rats: GD6 to GD17, rabbits: GD6 to GD18). Primary malformations in rats included microophthalmia or anophthalmia, accompanied by aplasia lentis and decreased orbit size; hydrocephalus; edematous fetus; hematocyst on parietal bone; brachygnathia inferior; bent tarsal region of the hindpaw; fragmented, dysplastic and fused skull bones; multiple anomalies of the vertebral column; and alterations of ribs and pectoral girdle. Staged treatment at critical intervals during gestation in rats resulted in embryo-fetal toxicity and teratogenicity. Teriflunomide administration from GD9 to 11 resulted in total post-implantation loss. During other 3-day intervals (GD6 to 8, GD12 to14, and GD15 to 17), teriflunomide caused some degree of developmental toxicity consistent with the findings seen during dosing from GD6 to 17. In rabbits, malformations of the forelimbs (short and misshapen ulna, absent radius, brachydactyly); absence of kidney, adrenal, and ureter; and cleft lip and palate; growth retardation; hyperflexion of the forepaws; malpositioned branch of the carotid; anomalies of the lung lobes and sternebrae; and delayed ossification (several bones) were observed. Exposure at the embryo-fetal NOAEL in pregnant rats (1 mg/kg/day: 10.9 µg/mL and 110 µg.h/mL for C_{max} and AUC, respectively) and rabbits (1 mg/kg/day: 5.59 µg/mL and 59.8 µg.hr/mL for C_{max} and AUC, respectively) was less than the exposure in humans at the clinical dose of 14 mg teriflunomide (45.3 µg/mL, 1070 µg.h/mL).
prenatal and postnatal toxicity	In an exploratory pre- and postnatal developmental toxicity study, administration of teriflunomide to pregnant rats from GD6 through lactation day (LD) 13 resulted in adverse effects in the F1 generation from postnatal day (PND) 6 at 0.3, 0.6, and 1.0 mg/kg/day. Compound-related effects included malrotated digits on the forepaws/hindpaws, malrotated forepaws/hindpaws, white discoloration of forepaws/hindpaws, and short digits of the hindpaws which correlated with skeletal findings of thickened radius, thickened ulna, incomplete ossification of cuneiform, incomplete ossification of cuboid, thickened fibula, unossified metatarsal epiphysis, short fibula, and misaligned caudal centra vertebrae. Conversely, no compound-related effects were observed in a separate

	group that received 1.0 mg/kg/day teriflunomide during the gestation period only (GD6 through GD20) in order to avoid potential toxicity related to transfer of teriflunmide in the milk. In the definitive pre- and postnatal developmental toxicity study, administration of teriflunomide to pregnant rats from GD6 through LD20 resulted in adverse effects in the F1 generation at 0.3 mg/kg/day. Prior to weaning, malrotated forepaws, forelimbs and hindpaws, and impaired coat growth sometimes associated with light brown discoloration of the skin were observed. Corneal opacity, eye discharge, and negative pupillary reflex occurred in a few pups. Mean fetal weight per litter was slightly decreased. After weaning, effects on coat growth resolved by Day 23, while malrotated forepaws were still observed in a few pups at the end of the observation period. There was no effect of teriflunomide in the F1 pups on body weight, food consumption, sexual maturation landmarks (balanopreputial separation and vaginal patency), learning, memory, motor activity, startle response, reproductive ability, estrous cyclicity of females, male and female mating behavior, fertility and fecundity, early embryonic development, or macroscopic observations. The NOAEL for F0 systemic toxicity and for F0 pregnancy and parturition was 0.3 mg/kg/day. The F1 NOAEL was 0.1 mg/kg/day.
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	A range-finding study was conducted whereby teriflunomide was orally administered to SD rats (21-days old, 6/sex/group) at 0 (2% potato starch), 1, 5 or 10 mg/kg/day for 2 weeks. There was no compound-related mortality or clinical signs. Body weight gain and food consumption were reduced at ≥5 mg/kg/day. Treatment-related effects were seen on hematology parameters (minor decreases in red blood cell mass parameters; decreases in WBC counts that were primarily due to slight to moderate decreases in lymphocyte counts), and clinical chemistry parameters (slightly higher GGT, AST, triglyceride, cholesterol, and potassium levels; slightly lower ALT). Microscopic effects were observed in lymphoid organs (thymic atrophy, splenic lymphoid atrophy, and lymphoid atrophy in the mediastinal lymph node). Absence of ovarian corpora lutea and slightly lower absolute and relative ovarian weights were likely secondary to effects on body weight. The NOAEL was 1 mg/kg/day.
6) local tolerance	The local tolerance of teriflunomide was tested after intra-arterial (IA), IV and paravenous (PV) administration in 4 female New Zealand albino rabbits. No clinical signs were observed. Results of the macroscopic and microscopic evaluations demonstrated that teriflunomide was well tolerated locally following all routes of administration.
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	Teriflunomide and leflunomide were tested for antigenicity in the active systemic anaphylaxis (ASA) or passive cutaneous anaphylaxis (PCA) tests in male Hartley guinea pigs. During the sensitisation phase, guinea pigs were subcutaneously administered 0.02 or 2.0 mg teriflunomide with Freund's complete and incomplete adjuvants once weekly for 4 weeks.

	Additional groups received leflunomide (0.2 or 2.0 mg PO) 5 times weekly for 3 weeks or 2.0 mg subcutaneously (SC) once weekly for 4 weeks), or ovalbumin (0.5 mg SC once weekly for 4 weeks – positive control) with Freund's complete and incomplete adjuvants. A negative control group received no treatment. The ovalbumin sensitized animals showed marked anaphylactic reactions. No anaphylactic reactions were seen with teriflunomide or leflunomide. In the homologous 4-h PCA test, naïve guinea pigs were injected intracutaneously with serum collected from the animals in the ASA test. Four h after passive sensitisation, animals were challenged intravenously with teriflunomide, leflunomide or ovalbumin (as in the ASA test) mixed with Evans blue. Thirty minutes after challenge, animals were examined for dye extravasation. In the ovalbumin group, all sera were positive for PCA reactions. Teriflunomide and leflunomide were negative for PCA reactions.
immunotoxicity	Effects on the immune system were identified following 1-month oral administration of teriflunomide to rats. Decreased lymphocytes, white blood cell (WBC) counts, CD3/CD4, CD3/CD8, and B cells were observed. Following Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH, 2 mg IV) immunisation, a dose-related decrease in IgM and IgG occurred, with effects on both the primary and secondary response. The secondary response was slightly greater than the primary response, except for the high dose (6 mg/kg/day) female IgG, where the secondary response was less than the primary response. The NOAEL for effects on the immune system in rats was <1 mg/kg/day.
study of the mechanisms of action	Mechanistic investigations have shown that A813226 is a weak inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH), DNA synthesis in L5178Y cells, and cell proliferation in stimulated rat splenocytes and L5178Y cells.
drug dependence	Teriflunomide demonstrated no signal of dependence and abuse potential or similarities to known drugs of abuse according to the chemical structure, pharmacology, toxicology, and clinical data. No risk to public health as a result of abuse is anticipated. Based on these data, no nonclinical studies for abuse liability assessment have been conducted.
toxicity of metabolites	Three impurities and/or minor metabolites of teriflunomide were qualified in toxicity studies. 4-TFMA, an impurity and minor metabolite, was qualified in mice after single and repeat-dose administration. The primary effects were attributed to oxidative stress on red blood cells (decreased erythrocyte counts, decreased hematocrit, decreased hemoglobin, Heinz body formation) with secondary findings of siderosis in the spleen, liver and kidney. Increased reticulocytes/polychromasia, Howell Jolly bodies, and extramedullary hemopoiesis of the spleen (with increased spleen weight) were indicative of an erythron regenerative response. The NOAEL was less than 10 mg/kg/day. C_{max} values on Day 28 at 10 mg/kg/day 4-TFMA

	were 137 and 454 ng/mL in males and females, respectively, and the AUC values were 1957 and 3211 ng.h/mL, in males and females, respectively. 4-TFMA was also qualified in genotoxicity tests. Positive results were obtained *in vitro* (Ames test, HPRT test, chromosome aberration in Chinese hamster cells). The unscheduled DNA synthesis (UDS) test was equivocal and negative results were obtained *in vivo* (chromosome aberration in Chinese hamster bone marrow cells and bone marrow micronucleus test in mice). A813226, an impurity and minor metabolite, was qualified in rats after single and repeat-dose administration. The primary effect was red blood cell loss attributed to oxidative stress (reductions in erythron parameters, elevated methemoglobin values, Heinz bodies, increased reticulocytes with macrocytosis and minimal increases in neutrophils). Hyperplasia of erythropoietic cells in the bone marrow, increased extramedullary erythropoiesis in spleen and liver and hemosiderin deposition in the spleen, liver and kidneys were indicative of accelerated RBC turnover (shortened half-life). Extramedullary erythropoiesis in the spleen was associated with increased spleen weights. The NOAEL was 0.3 mg/kg/day. Several genotoxicity studies were conducted with A813226 due to inconclusive results in some clastogenicity tests. Preliminary screening (non-GLP) chromosomal aberration studies in V79 cells were negative or inconclusive (non-reproducible results, weak effects, and/or lack of clear dose-response relationships). Negative results were obtained in the GLP gene mutation tests (Ames and HPRT tests). *In vitro* tests for chromosome damage showed inconclusive findings in the first MLA whereas a repeat MLA and 2 independent *in vitro* chromosome aberration tests in human lymphocytes were negative. A813226 was also negative *in vivo* for clastogenicity. The weight-of-evidence supports a low genotoxic risk in humans exposed to a small amount of the A813226 impurity. Moreover, an external, independent evaluation on the genotoxic potential of A813226 supported this conclusion, stating that there is a substantial body of evidence demonstrating a lack of significant genotoxic hazard from the A813226 impurity.
toxicity of impurities	See previous point regarding the toxicity of 4-TFMA and A813226, impurities and minor metabolites. A782068 was identified as a potential genotoxic impurity of teriflunomide. The ability of A782068 to induce reverse mutations in bacteria was evaluated in *Salmonella typhimurium* strains TA100, TA1535, TA1537, TA98 and TA102 in the presence and absence of metabolic activation. A782068, in the presence or absence of metabolic activation did not result in relevant increases in the number of revertant colonies in any of the bacterial strains. In conclusion, A782086 was not mutagenic in the Ames test.
other	**Cutaneous and ocular irritation tests** Teriflunomide was assessed for cutaneous and ocular irritation. Teriflunomide was non-corrosive *in vitro* in the Corrositex test. For the cutaneous irritation test, 500 mg teriflunomide was applied to New

	Zealand White rabbits (16 weeks old, 3 males) under a semi-occlusive bandage for 4 h, with untreated areas serving as the control. Irritation was assessed at 1, 24, 48 and 72 h. Under the conditions of this study, teriflunomide was non-irritating to the skin. Ocular irritation was assessed using the in vitro Het Cam test. Teriflunomide was non-irritating to the eye. **Phototoxicity Evaluation** The phototoxic potential of teriflunomide was assessed *in vitro* since (1) radioactivity was detected in the skin following a single oral dose of ^{14}C-teriflunomide to rats in a quantitative whole body autoradiography (QWBA) study, and (2) the absorption spectrum for teriflunomide showed peaks at 205, 250, and 287 nm with corresponding molar extinction coefficients of 19400, 15100, and 20800 $Lmol^{-1}cm^{-1}$, respectively. The 3T3 cells were exposed either to teriflunomide (up to 200 µg/mL in DMSO) or positive (chlorpromazine hydrochloride in ethanol) or negative (vehicle) controls for one h at approximately 37 °C, 7.5% CO_2. Teriflunomide did not show any *in vitro* phototoxicity potential in 3T3 cells when tested up to 200 µg/mL. **Exploratory in vitro studies to investigate potential for hepatotoxicity** The toxicogenomics study in rats suggests the potential for adverse outcome(s) in the liver at high teriflunomide doses (30 and 60 mg/kg/day for up to 5 days). Additional studies to investigate the potential for hepatoxicity were pursued in vitro. Low cytotoxic potential was observed for both leflunomide and teriflunomide in rat and human primary hepatocytes. In rat liver isolated mitochondria, teriflunomide produced a weak inhibition of mitochondrial respiration state 3 complexes I and II (≥500 µmol/L), a weak uncoupling potential of mitochondrial respiration, and depolarisation of the inner mitochondrial membrane (≥125 µmol/L). Teriflunomide and leflunomide produced a slight increase in superoxide anion generation in H4IIE cells at high concentrations. No major apoptosis potential was observed in rat primary hepatocytes for either compound. In conclusion, thus far there is no evidence of teriflunomide-induced liver toxicity nonclinically, either *in vitro* or *in vivo*.
5. Conclusions on non-clinical study	Teriflunomide is a selective, reversible and non-competitive inhibitor of DHO-DH, an enzyme required for de novo synthesis of pyrimidines. In antigen stimulated lymphocytes, such as T- and B-cells, inhibition of this enzyme results in inhibition of activation and proliferation, and anti-inflammatory activity that suppresses the manifestations of autoimmune disease. Through depletion of intracellular pyrimidine pools, teriflunomide arrests cell cycle progression and proliferation of T- and B-cells. The potency of teriflunomide on human lymphocytes is considerably lower than that observed in rodent lymphocyte proliferation assays, which reflects differing sensitivities of activity against DHO-DH in the respective species.

In rodent models of EAE, teriflunomide consistently delayed disease onset and reduced disease severity as demonstrated by decreased neurological symptomology, improved neuronal function and attenuation of spinal cord pathology. Changes in immune cells in blood, spleen and spinal cord observed at different stages of disease were, in general, attenuated by teriflunomide.

In safety pharmacology studies, decreased locomotor activity was the only central nervous system effect observed (≥10 mg/kg in rats only). Since there is minimal penetration of teriflunomide into the brain of healthy rats, the observed decreased activity is likely a peripheral effect. Teriflunomide produced little or no inhibitory effects on hERG but at high concentrations (300 µmol/L, 81 µg/mL) may have weak activator properties. In conjunction with the slight shortening observed in the APD_{50} and APD_{90} in isolated rabbit Purkinje fibers (100 µmol/L, 27 µg/mL), the *in vitro* cardiovascular studies suggest that high concentrations may enhance the rate of cardiac repolarization, possibly leading to shortened QT interval. No effect was observed *in vivo*, as ECG parameters were unaffected in conscious dogs (10 mg/kg). Furthermore, no biologically relevant effects on arterial blood pressure and heart rate were observed in anaesthetised rats treated with teriflunomide (25 mg/kg, intraduodenally). There were no effects of teriflunomide on respiratory function in guinea pigs (10 mg/kg). Increased diuresis occurred in rats (≥10 mg/kg).

The metabolic fate and disposition of teriflunomide has been assessed in various animal species selected for the toxicology and pharmacology evaluation of the compound. The high oral bioavailability, high protein binding (≥99%), limited distribution, low CL, long $t_{1/2z}$ (due to entero-hepatic recycling), and the metabolism and elimination processes observed in animals are consistent with those observed in humans. Overall in all species, after repeated administration, teriflunomide exposures increased linearly with dose, except for dogs and pregnant rabbits (greater-than-dose-proportional increase) with no major gender effect. The absorption (rapid), distribution (limited), metabolism (hydrolysis, oxidation, and glucuronide or sulfate conjugation), and elimination processes of teriflunomide in animals are consistent with those observed in humans. Moreover, the metabolites noted in humans are also present in the animal species.

The nonclinical safety of teriflunomide has been thoroughly characterised. The majority of target organs of toxicity reflect the exaggerated pharmacologic activity of the compound; ie, inhibition of DNA synthesis. The greater sensitivity of mice, rats and dogs compared to humans regarding the pharmacologic effects of teriflunomide must be emphasised. These pronounced species differences explain the low exposure ratios for this compound.

Applicant (Marketing Authorization Holder) (signature)

(full name)

Україна Товариство з обмеженою відповідальністю САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35848623

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ НІКОЛАЄВА С. Л.

Clinical Trial Report #1

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design study to evaluate the efficacy and safety of teriflunomide (HMR1726D) in reducing the frequency of relapses and delaying the accumulation of physical disability in subjects with multiple sclerosis with relapses (EFC6049; TEMSO) Protocol number: EFC6049
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 24 September 2004 Date last patient completed: 08 July 2010 (including 16 weeks of wash-out period)
8. Countries where the clinical trial was conducted	Multicenter study in 21 countries (Austria, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Italy, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Russian Federation, Sweden, Switzerland, Turkey, Ukraine, United Kingdom, and United States) with a total of 126 sites.
9. Number of study participants	Planned: 1080 Actual: randomized: 1088, treated: 1086
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	PRIMARY OBJECTIVE: The primary objective of the study was to determine the effect of teriflunomide in reducing the frequency of relapses in patients with relapsing multiple sclerosis (MS). SECONDARY OBJECTIVES The secondary objectives of the study were to: • Evaluate the effect of teriflunomide on delaying the accumulation of disability at 2 years as assessed by the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) • Evaluate the effects of teriflunomide on magnetic resonance imaging (MRI) variables: burden of disease (BOD, volume of abnormal brain tissue on MRI) and other MRI variables including number and volume of

	gadolinium-enhanced T1 lesions, volume of T2 lesion, volume of T1 hypointense lesions, atrophy and a composite score. • Evaluate the effect of teriflunomide on subject-reported fatigue as assessed by the Fatigue Impact Scale (FIS) • Evaluate the safety and tolerability of teriflunomide by means of adverse event reports, physical examinations, vital signs, and laboratory evaluations TERTIARY OBJECTIVES The tertiary objectives of the study were to: • Explore the impact of teriflunomide on general health status using the Short Form general health survey (SF-36) subject-reported questionnaire • Explore the economic impact of teriflunomide through an evaluation of resource utilization, work productivity and activities impairment (WPAI), and the EuroQoL (EQ-5D) subject-reported questionnaire • Explore the impact of teriflunomide on disease progression using the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) • Investigate the relationship between dose, concentration, efficacy, safety and blood levels of teriflunomide • Assess the association between the main enzyme systems of teriflunomide metabolism and hepatic safety, and other potential associations between gene variations and clinical outcome (optional pharmacogenomic substudy)
11. Design of the clinical trial	This was a multicenter, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, stratified (by center and by baseline EDSS score [≤3.5 versus >3.5]) study design. After a screening phase of up to 4 weeks, the patients were randomized (1:1:1) to 1 of 3 treatment groups (placebo, 7 mg, or 14 mg teriflunomide daily) and treated double-blind for approximately 2 years.
12. Main inclusion criteria	Multiple sclerosis patients, aged 18 to 55, who were ambulatory (EDSS of ≤5.5); exhibiting a relapsing clinical course with or without progression (relapsing remitting, secondary progressive, or progressive relapsing); meeting McDonald's criteria for MS diagnosis; experienced at least 1 relapse over the 1 year preceding the trial or at least 2 relapses over the 2 years preceding the trial; having no relapse onset in the preceding 60 days prior to randomization; and during

	the 4 weeks prior to randomization the patients were clinically stable, without adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or systemic steroid treatment.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide film-coated tablets Dose: 7 mg or 14 mg, once daily for 108 weeks Administration: Oral
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo, matched film-coated tablets Dose: 0 mg, once daily for 108 weeks Administration: Oral
15. Concomitant therapy	The study treatment groups were similar with respect to the concomitant medications/therapies, which were taken by about 94% of the safety population. A total of 291 patients (80.8%) in the placebo group, 308 patients (83.7%) in the teriflunomide 7 mg group, and 300 patients (83.8%) in the teriflunomide 14 mg group were reported to have taken follow-up medications during this study. Although the proportion of patients who took follow-up medications in the nervous system anatomic class (AC), respiratory system AC, and sensory organs AC was comparatively higher in the teriflunomide 14 mg group compared with both teriflunomide 7mg and placebo groups, the overall use of follow-up medications was similar across the treatment groups of the safety population.
16. Efficacy evaluation criteria	The primary efficacy variable was annualized relapse rate (ARR), which was defined as the number of confirmed relapses per patient-year. The key secondary efficacy variable was time to disability progression, which was defined as the time to at least 1 point increase on EDSS score from baseline (if the baseline EDSS score was $\leq$5.5) or time to at least 0.5 point increase on EDSS score from baseline (if the baseline EDSS score was >5.5) and this increase in EDSS score was to be persistent for at least 12 weeks. The other secondary variables were MRI variables (BOD, total number and total volume of gadolinium-enhancing T1-lesions per MRI scan, volume of hypointense post-gadolinium T1 lesion component (black holes), volume of T2 lesion component, atrophy, volume of white matter, volume of gray matter, number of unique active lesions per MRI scan and Z4 score), and FIS. The tertiary efficacy variables were time to first confirmed relapse, proportion of patients without confirmed relapse at 6 months, 1 year, and 2 years,

	change from baseline in EDSS, MSFC scores, SF-36, and EQ-5D.
17. Safety evaluation criteria	Safety variables were defined as adverse events reported by the patients or noted by the Investigator, adverse events of special interest (hepatic disorders, immunosuppression, pancreatic disorders, malignancy, hypersensitivity, alopecia, pulmonary disorders, hypertension, and peripheral neuropathy), standard hematology and biochemistry parameters, urinalysis, human immunodeficiency virus (HIV) test, and vital signs. Pharmacokinetics: teriflunomide plasma concentrations were assessed. Pharmacogenomics: pharmacogenomic samples were collected and genotyped.
18. Statistical methods	Efficacy analyses: Primary efficacy analysis: The primary analysis for the ARR (primary efficacy endpoint) was performed using a Poisson regression model with robust error variance to accommodate the potential over-dispersed data appropriately. Key secondary analysis: The time to disability progression (sustained for at least 12 weeks) was analyzed using the log-rank test with time to disability progression as the dependent variable, the treatment group as test variable, and region and baseline EDSS strata as stratification factors. Other secondary efficacy variables: The change from baseline in BOD was analyzed by a mixed-effect model with repeated measures (MMRM) using cubic root transformed volume data. The number of Gd-enhancing T1 lesions per MRI scan was compared between the treatment groups using the same model as for the ARR. Change from baseline in FIS was analyzed using the same model as described for the BOD. Tertiary efficacy variables: Time to first relapse was analyzed using log-rank test with time to first relapse as the dependent variable, treatment group as test variable, and region and baseline EDSS strata as stratification factor. Changes from baseline in MSFC at Week 96 were analyzed using the same model as described for the BOD. Quality of life variables: Change from baseline in EQ-5D and SF-36 were analyzed using the same model as

	described for the BOD. Safety analyses: The incidences of treatment-emergent adverse events (TEAEs), treatment-emergent SAEs, adverse events leading to permanent discontinuation of study treatment, and adverse events of special interest (adverse events with prespecified monitoring) were tabulated within each treatment group. Pharmacokinetic analyses: Plasma concentrations of teriflunomide were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The baseline demographic characteristics of the randomized population were comparable across the treatment groups. The study population was primarily Caucasian (97.5%) with a mean age of 38 years. As expected, the majority of the patients were female (72.2%). The baseline demographic characteristics of the safety population were similar to the randomized population
20. Efficacy results	The ARR up to Week 108 was 0.539 (95% CI: 0.466 to 0.623) in the placebo group, 0.370 (95% CI: 0.318 to 0.432) in the teriflunomide 7 mg group, and 0.369 (95% CI: 0.308 to 0.441) in the teriflunomide 14 mg group. These results corresponded to a statistically significant risk reduction of 31.2% (p=0.0002) in the teriflunomide 7 mg group and 31.5% (p=0.0005) in the teriflunomide 14 mg group relative to the placebo group. The estimated percentage of patients with 12-week sustained disability progression at Week 108 was 27.3%, 21.7%, and 20.2% in the placebo, teriflunomide 7 mg, and teriflunomide 14 mg groups, respectively. The risk of disability progression was reduced by 23.7% (p=0.0835) in the teriflunomide 7 mg group and by 29.8% (p=0.0279) in the teriflunomide 14 mg group compared to the placebo group. Overall, MRI findings supported the primary results for both teriflunomide dose groups. Change from baseline in BOD was significantly lower in the teriflunomide 7 mg and 14 mg groups compared with placebo (p=0.03 and p<0.001, respectively). Both teriflunomide groups had significantly fewer Gd-enhancing T1 lesions per scan than the placebo group (p<0.001 for both doses). Fewer unique active lesions per scan were observed in both teriflunomide groups compared with placebo (p<0.001 for both doses). The change from baseline in the T1 hypointense lesion

	volume was lower in the 14 mg group compared with placebo (p=0.0161). No significant differences were observed in brain atrophy from baseline across the 3 groups. The effect of teriflunomide on ARR and disability progression was, overall, homogeneous in the TEMSO study population, as illustrated by subgroup analyses. Patient-reported fatigue remained stable during the study in all treatment groups, with only small changes from baseline in FIS scores in all treatment groups and no statistically significant treatment difference at Week 108. No statistically significant treatment differences in MSFC composite Z score was observed in either teriflunomide treatment group compared to placebo at Week 96, but a significant difference was observed in the cognitive subscore (p=0.0379 and 0.0435, respectively, for the 7 mg and 14 mg groups). No statistically significant treatment differences were observed in SF-36 or EQ-5D scores.
21. Safety results	The overall incidences of TEAEs (placebo: 87.5%; teriflunomide 7 mg: 89.1%; teriflunomide 14 mg: 90.8%), treatment-emergent SAEs (placebo: 12.8%; teriflunomide 7mg: 14.1%; teriflunomide 14 mg: 15.9%), and TEAEs leading to permanent treatment discontinuation (placebo: 8.1%; teriflunomide 7mg: 9.8%; teriflunomide 14mg: 10.9%) were globally similar across all treatment groups. No death was reported in this study. The most common TEAEs associated with teriflunomide treatment were diarrhea (placebo: 8.9%; teriflunomide 7 mg: 14.7%; teriflunomide 14 mg: 17.9%), alanine aminotransferase (ALT) increase (placebo: 6.7%; teriflunomide 7 mg: 12.0%; teriflunomide 14 mg: 14.2%), nausea (placebo: 7.2%, teriflunomide 7 mg: 9.0%; teriflunomide 14 mg: 13.7%) and alopecia (placebo: 3.3%; teriflunomide 7 mg: 10.3%; teriflunomide 14 mg: 13.1%). A dose-effect relationship with teriflunomide treatment was observed in these TEAEs. Diarrhea, nausea, and alopecia led to infrequent, premature, permanent treatment discontinuation: 0.0% in the placebo group, 0.3% in the teriflunomide 7 mg group, and 0.3% in the teriflunomide 14 mg group for diarrhea; 0.0% in the placebo group, 0.3% in the teriflunomide 7 mg group, and 0.0% in the teriflunomide 14 mg group for nausea; 0.0% in the

	placebo group, 0.5% in the teriflunomide 7 mg group, and 1.4% in the teriflunomide 14 mg group for the preferred term of alopecia (reported as hair thinning). A higher frequency of hepatic disorder TEAEs was observed in both teriflunomide groups (19.3% each) compared to placebo (11.9%), however, elevation of ALT not exceeding 3 x upper limit of normal (ULN) range was the most frequent hepatic abnormality observed during the study. The proportions of patients with PCSA of ALT >3 x ULN (placebo: 6.7%; teriflunomide 7 mg: 6.3%; teriflunomide 14 mg: 6.7%), ALT >5 x ULN (placebo: 2.5%; teriflunomide 7 mg: 2.5%; teriflunomide 14 mg: 2.2%), ALT >10 x ULN (placebo: 1.4%; teriflunomide 7 mg: 0.8%; teriflunomide 14 mg: 1.1%) and ALT >20 x ULN (placebo: 0.6%; teriflunomide 7 mg: 0.3%; teriflunomide 14 mg: 0.6%) were balanced across all treatment groups. There was no difference between groups in the proportion of serious hepatic disorders (placebo: 2.5%; teriflunomide 7 mg: 1.9%; teriflunomide 14 mg: 2.5%), nor of permanent treatment discontinuation for hepatobiliary investigations (placebo: 3.3%; teriflunomide 7 mg: 4.1%; teriflunomide 14 mg: 3.1%; confirmed ALT>3 x ULN was a mandatory threshold for premature treatment discontinuation). One patient in each treatment group experienced PCSA of ALT >3 x ULN and total bilirubin >2 x ULN. An acute hepatitis C was reported in the patient in the placebo group and a cytomegalovirus hepatitis in the patient in the teriflunomide 14 mg group. Increase in ALT >3 x ULN with subsequent increase in total bilirubin was also observed in the patient in the teriflunomide 7 mg group, known to have gallbladder problems. All patients recovered. The proportion of patients with TEAE of bone marrow disorders was higher in both teriflunomide treatment groups as compared to placebo (placebo: 2.2%; teriflunomide 7 mg: 9.8%; teriflunomide 14 mg: 7.5%) and more frequent occurrences in decrease in white blood cell count and in neutrophil count in association with teriflunomide treatment were observed. No infections caused by unusual pathogens or of unusual severity were reported in any treatment group. No difference in occurrence of pancreatic disorders TEAEs was observed between the treatment groups (placebo: 3.3%; teriflunomide 7 mg: 3.8%;

	teriflunomide 14 mg: 2.5%). Asymptomatic increase of pancreatic enzymes was observed with similar and low frequencies in all treatment groups. One case of pancreatitis was reported in the placebo group. The diagnosis of peripheral neuropathy was confirmed by electrophysiological nerve conduction studies in 4 patients (1.2%) in the teriflunomide 7 mg group and 6 patients (1.9%) in the teriflunomide 14 mg group, with no confirmed cases in the placebo group. All reports related to peripheral neuropathy were nonserious, with mild and moderate intensity with the exception of 1 report of severe intensity in the teriflunomide 14 mg group. A local involvement of a single nerve known to be caused by trauma, compression, or entrapment was reported in 5 patients with the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Worsening of preexisting peripheral neuropathy occurred in 1 patient. Two patients (1 in each teriflunomide group) discontinued study treatment due to the event of peripheral polyneuropathy, one of them with a diagnosis of 'latent syphilis' documented at study entry. Malignant neoplasms were reported in 4 patients: 3 patients in the placebo group (1 breast cancer, 1 thyroid cancer, and 1 uterine cervix carcinoma in situ) and 1 patient in the teriflunomide 14 mg group (uterine cervix carcinoma in situ) who recovered after surgery. Increases in blood pressure and weight decrease (≥5% from baseline) were other observations which appeared to be associated with teriflunomide treatment. The average increase in systolic and diastolic blood pressure was <4 mmHg and <2 mmHg, respectively. No patient discontinued treatment due to increased blood pressure. Laboratory changes included decrease in hemoglobin, white blood cells and neutrophil counts, total uric acid, and phosphorus. Pharmacokinetic results: Mean (standard deviation) trough plasma teriflunomide concentrations at Week 36 were 19.3 (11.1) µg/mL for the 7 mg dose group and 45.0 (30.7) µg/mL for the 14 mg dose group. The corresponding values at Week 108 were 19.7 (12.6) µg/mL for the 7 mg dose group and 46.8 (35.0) µg/mL for the 14 mg dose group.
22. Conclusion	Both 7 mg and 14 mg doses of teriflunomide administered for 2 years significantly reduced the rate of relapses in patients with relapsing MS. Disability

	progression was statistically significantly reduced in the teriflunomide 14 mg group compared to the placebo group. Teriflunomide was well-tolerated and demonstrated an acceptable safety profile.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

(full name) КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ НІКОЛАЄВА С. Л.

«САНОФІ АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35948623

Звіт про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки терифлуноміду (HMR1726D) у зниженні частоти рецидивів та відстроченні прогресування фізичної інвалідності у пацієнтів з розсіяним склерозом з рецидивами (EFC6049; TEMSO) Номер протоколу: EFC6049
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 24 вересня 2004 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 8 липня 2010 року (включаючи 16 тижнів періоду вимивання)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрове дослідження в 21 країні (Австрія, Канада, Чилі, Чеська Республіка, Данія, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Італія, Нідерланди, Норвегія, Польща, Португалія, Російська Федерація, Швеція, Швейцарія, Туреччина, Україна, Сполучене Королівство і Сполучені Штати Америки), загалом 126 центрів.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1080 Фактична: рандомізовано: 1088, проліковано: 1086
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	ПЕРВИННА МЕТА: Первинною метою дослідження було визначення впливу терифлуноміду на зниження частоти рецидивів у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом (РС). ВТОРИННІ ЦІЛІ: Вторинними цілями дослідження були наступні: • Оцінити вплив терифлуноміду на відстрочення прогресування інвалідності через 2 роки, згідно з оцінкою за Розширеною шкалою статусу

	інвалідності (EDSS) Kurtzke. • Оцінити вплив терифлуноміду на змінні параметри магнітно-резонансної томографії (МРТ): тягар захворювання (BOD, об'єм аномально зміненої тканини головного мозку на МРТ) та інші змінні параметри МРТ, включаючи кількість та об'єм посилених гадолінієм уражень Т1, об'єм уражень Т2, об'єм гіпоінтенсивних уражень Т1, атрофію та комбіновану бальну оцінку. • Оцінити вплив терифлуноміду на втомлюваність, про яку повідомляють пацієнти, відповідно до Шкали впливу втомлюваності (FIS). • Оцінити безпеку та переносимість терифлуноміду за допомогою повідомлень про небажані явища, фізикальних обстежень, показників життєдіяльності та лабораторних досліджень. ТРЕТИННІ ЦІЛІ Третинними цілями дослідження були наступні: • Дослідити вплив терифлуноміду на загальний стан здоров'я за допомогою опитування пацієнтів, використовуючи Коротку форму Анкети загального стану здоров'я (SF-36). • Дослідити економічний вплив терифлуноміду за допомогою оцінки використання ресурсів, погіршення продуктивності праці та діяльності (WPAI), а також опитування пацієнтів, використовуючи анкету EuroQol (EQ-5D). • Дослідити вплив терифлуноміду на прогресування захворювання з використанням Функціонального композитного оцінювання розсіяного склерозу (MSFC) • Дослідити взаємозв'язок між дозою, концентрацією, ефективністю, безпекою та рівнем терифлуноміду в крові. • Оцінити зв'язок між основними ферментними системами метаболізму терифлуноміду і безпекою для печінки, а також інші потенційні зв'язки між генними варіаціями і клінічним результатом (додаткове фармакогеномне дослідження)
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове багатонаціональне рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе стратифіковане (за центром і за вихідною бальною оцінкою EDSS [≤3,5 проти >3,5]) дослідження у паралельних групах. Після етапу скринінгу тривалістю до 4 тижнів пацієнти були рандомізовані (1:1:1) в 1 з 3 груп лікування (плацебо, 7 мг або 14

	мг терифлуноміду на день) і отримували подвійне сліпе лікування протягом приблизно 2 років.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з розсіяним склерозом віком від 18 до 55 років, які були амбулаторними (EDSS ≤5,5); мали рецидивуючий клінічний перебіг з прогресуванням або без нього (рецидивуючий ремітуючий, вторинно прогресуючий або прогресуючий рецидивуючий); відповідали критеріям McDonald для діагностики РС; мали принаймні 1 рецидив протягом 1 року, що передував випробуванню, або принаймні 2 рецидиви протягом 2 років, що передували випробуванню; за відсутності рецидиву протягом попередніх 60 днів до рандомізації; і протягом 4 тижнів до рандомізації пацієнти були клінічно стабільними, без застосування адренокортикотропного гормону (АКТГ) або лікування системними стероїдами.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Доза: 7 мг або 14 мг один раз на день протягом 108 тижнів. Спосіб застосування: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, відповідні таблетки, вкриті плівковою оболонкою Доза: 0 мг один раз на день протягом 108 тижнів. Спосіб застосування: перорально
15. Супутня терапія	Досліджувані групи лікування були подібними щодо одночасного застосування лікарських засобів, які отримували близько 94% популяції безпеки. Повідомлялося, що загалом 291 пацієнт (80,8%) в групі плацебо, 308 пацієнтів (83,7%) в групі терифлуноміду в дозі 7 мг і 300 пацієнтів (83,8%) в групі терифлуноміду в дозі 14 мг у подальшому приймали препарати під час цього дослідження. Хоча частка пацієнтів, які у подальшому приймали препарати в анатомічному класі (АК) нервової системи, АК дихальної системи та АК органів чуття, була відносно вищою у групі терифлуноміду у дозі 14 мг порівняно з групами терифлуноміду у дозі 7 мг та плацебо, загальне подальше застосування препаратів було подібним серед груп лікування популяції безпеки.
16. Критерії оцінки ефективності	Основною змінною ефективності була перерахована на рік частота рецидивів (ARR), яка визначається як кількість підтверджених рецидивів на пацієнто-рік. Ключовою вторинною змінною ефективності був

	час до прогресування інвалідності, який визначався як час збільшення показника EDSS принаймні на 1 бал порівняно з вихідним рівнем (якщо базовий показник EDSS був ≤5,5) або час до збільшення показника EDSS принаймні на 0,5 бала порівняно з вихідним рівнем (якщо базовий показник EDSS був >5,5), і це збільшення показника EDSS повинно було зберігатися щонайменше 12 тижнів. Іншими вторинними змінними були змінні параметри МРТ (BOD, загальна кількість і сумарний об'єм Т1-уражень, що підсилюються гадолінієм, на одне МРТ-сканування, об'єм гіпоінтенсивного компонента ураження Т1 після підсилення гадолінієм (чорні діри), об'єм компонента ураження Т2, атрофія, об'єм білої речовини, об'єм сірої речовини, кількість унікальних активних уражень на одне МРТ-сканування, оцінка Z4) і FIS. Третинними змінними ефективності були час до першого підтвердженого рецидиву, частка пацієнтів без підтвердженого рецидиву через 6 місяців, 1 рік і 2 роки, зміна в порівнянні з вихідним рівнем в EDSS, балах MSFC, SF-36 і EQ-5D.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки були визначені як побічні явища, про які повідомляли пацієнти або які були зареєстровані дослідником, побічні явища, що представляють особливий інтерес (розлади з боку печінки, імуносупресія, розлади з боку підшлункової залози, злоякісні новоутворення, гіперчутливість, алопеція, легеневі розлади, гіпертонія і периферична невропатія), стандартні гематологічні та біохімічні показники, аналіз сечі, тест на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і життєво важливі показники. Фармакокінетика: оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові. Фармакогеноміка: були зібрані та генотиповані фармакогеномні зразки.
18. Статистичні методи	<u>Аналіз ефективності:</u> Первинний аналіз ефективності: первинний аналіз для ARR (первинної кінцевої точки ефективності) був виконаний з використанням моделі регресії Пуассона зі стійким оцінюванням дисперсії помилок для належного урахування потенційних надмірно розсіяних даних. Ключовий вторинний аналіз: час до прогресування інвалідності (що тривав щонайменше 12 тижнів) аналізувався з використанням логрангового

	критерію з використанням часу до прогресування інвалідності в якості залежної змінної, групи лікування в якості тестової змінної, а також регіону і вихідних страт EDSS в якості факторів стратифікації. Інші вторинні змінні ефективності: зміна BOD в порівнянні з вихідним рівнем аналізувалася за допомогою моделі змішаного ефекту з повторними вимірами (MMRM) з використанням даних об'єму, перетворених на кубічний корінь. Кількість уражень T1, що підсилюються Gd, на одне МРТ-сканування порівнювали між групами лікування, використовуючи ту саму модель, що і для ARR. Зміна FIS в порівнянні з базовим рівнем була проаналізована з використанням тієї самої моделі, що описана для BOD. Третинні змінні ефективності: час до першого рецидиву аналізували з використанням логрангового критерію із зазначенням часу до першого рецидиву в якості залежної змінної, групи лікування в якості тестової змінної, а також страт регіону і вихідних значень EDSS в якості факторів стратифікації. Зміни MSFC в порівнянні з вихідним рівнем на 96-му тижні були проаналізовані з використанням тієї самої моделі, що описана для BOD. Змінні якості життя: зміни EQ-5D і SF-36 в порівнянні з вихідним рівнем були проаналізовані з використанням тієї самої моделі, що описана для BOD. <u>Аналіз безпеки:</u> Випадки небажаних явищ, що виникли протягом лікування (TEAE), СНЯ, що виникли протягом лікування, небажаних явищ, що призводять до остаточного припинення досліджуваного лікування, і небажаних явищ, що становлять особливий інтерес (небажані явища із заздалегідь визначеним моніторингом), були зведені в таблицю для кожної групи лікування. <u>Фармакокінетичний аналіз:</u> Концентрації терифлуноміду в плазмі були підсумовані з використанням описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики рандомізованої популяції були порівнянні між групами лікування. Досліджувана популяція складалася переважно з європеоїдів (97,5%) із

	середнім віком 38 років. Як і очікувалося, більшість пацієнтів були жіночої статі (72,2%). Вихідні демографічні характеристики популяції безпеки були аналогічні рандомізованій популяції.
20. Результати ефективності	Показник ARR до 108-го тижня становив 0,539 (95% ДІ: 0,466-0,623) у групі плацебо, 0,370 (95% ДІ: 0,318-0,432) у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та 0,369 (95% ДІ: 0,308-0,441) у групі терифлуноміду у дозі 14 мг. Ці результати відповідали статистично значущому зниженню ризику на 31,2% (p=0,0002) у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та на 31,5% (p=0,0005) у групі терифлуноміду у дозі 14 мг порівняно з групою плацебо. Розрахований відсоток пацієнтів з 12-тижневим стійким прогресуванням інвалідності на 108-му тижні становив 27,3%, 21,7% і 20,2% у групах плацебо, терифлуноміду в дозі 7 мг і терифлуноміду в дозі 14 мг відповідно. Ризик прогресування інвалідності був знижений на 23,7% (p=0,0835) у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та на 29,8% (p=0,0279) у групі терифлуноміду у дозі 14 мг порівняно з групою плацебо. Загалом результати МРТ підтвердили первинні результати для обох груп терифлуноміду. Зміна BOD порівняно з вихідним рівнем була значно нижчою у групах терифлуноміду у дозі 7 мг та 14 мг порівняно з плацебо (p=0,03 та P<0,001 відповідно). В обох групах терифлуноміду було значно менше уражень T1, що підсилюються Gd, на одне сканування, ніж у групі плацебо (p<0,001 для обох доз). Менша кількість унікальних активних уражень на одне сканування спостерігалася в обох групах терифлуноміду порівняно з плацебо (p<0,001 для обох доз). Зміна від вихідного рівня в об'ємі гіпоінтенсивного ураження T1 була нижчою у групі 14 мг порівняно з плацебо (p=0,0161). В усіх 3 групах не спостерігалося істотних відмінностей в атрофії головного мозку в порівнянні з вихідним рівнем. Вплив терифлуноміду на ARR і прогресування інвалідності в цілому був однорідним в популяції дослідження TEMSO, що було проілюстровано аналізом підгруп. Втомлюваність, про яку повідомляли пацієнти, залишалася стабільною під час дослідження у всіх групах лікування, з невеликими змінами в

	порівнянні з вихідним рівнем в показниках FIS у всіх групах лікування і без статистично значущих відмінностей в групах лікування на 108-му тижні. У жодній з груп, які отримували терифлуномід, не спостерігалося статистично значущих відмінностей у комбінованому Z-балі MSFC порівняно з плацебо на 96-му тижні лікування, але спостерігалася значна різниця в бальній оцінці когнітивної підшкали (p=0,0379 і 0,0435 відповідно для груп, які отримували 7 мг і 14 мг). Не спостерігалося статистично значущих відмінностей в групах лікування при оцінюванні за шкалою SF-36 або EQ-5D.
21. Результати безпеки	Загальна частота TEAE (плацебо: 87,5%; терифлуномід 7 мг: 89,1%; терифлуномід 14 мг: 90,8%), СНЯ, що виникли протягом лікування (плацебо: 12,8%; терифлуномід 7 мг: 14,1%; терифлуномід 14 мг: 15,9%), і TEAE, що призводять до остаточного припинення лікування (плацебо: 8,1%; терифлуномід 7 мг: 9,8%; терифлуномід 14 мг: 10,9%), були загалом подібними в усіх групах лікування. У цьому дослідженні не було зареєстровано жодного летального випадку. Найбільш частими TEAE, пов'язаними з лікуванням терифлуномідом, були діарея (плацебо: 8,9%; терифлуномід 7 мг: 14,7%; терифлуномід 14 мг: 17,9%), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (плацебо: 6,7%; терифлуномід 7 мг: 12,0%; терифлуномід 14 мг: 14,2%), нудота (плацебо: 7,2%, терифлуномід 7 мг: 9,0%; терифлуномід 14 мг: 13,7%) і алопеція (плацебо: 3,3%; терифлуномід 7 мг: 10,3%; терифлуномід 14 мг: 13,1%). У цих TEAE спостерігалася залежність доза-ефект при лікуванні терифлуномідом. Діарея, нудота та алопеція нечасто призводили до передчасного остаточного припинення лікування: 0,0% у групі плацебо, 0,3% у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та 0,3% у групі терифлуноміду у дозі 14 мг при діареї; 0,0% у групі плацебо, 0,3% у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та 0,0% у групі терифлуноміду у дозі 14 мг при нудоті; 0,0% у групі плацебо, 0,5% у групі терифлуноміду в дозі 7 мг і 1,4% у групі терифлуноміду в дозі 14 мг при алопеції (термін переважного використання), що повідомлялося як проріджування волосся. Більша частота TEAE у вигляді порушень функції

	печінки спостерігалася в обох групах терифлуноміду (по 19,3% у кожній) порівняно з плацебо (11,9%), однак підвищення рівня АЛТ, що не перевищує 3-кратної верхньої межі норми (ВМН), було найчастішим порушенням функції печінки, що спостерігалося під час дослідження. Частки пацієнтів із PCSA: АЛТ >3 х ВМН (плацебо: 6,7%; терифлуномід 7 мг: 6,3%; терифлуномід 14 мг: 6,7%), АЛТ >5 х ВМН (плацебо: 2,5%; терифлуномід 7 мг: 2,5%; терифлуномід 14 мг: 2,2%), АЛТ >10 х ВМН (плацебо: 1,4%; терифлуномід 7 мг: 0,8%; терифлуномід 14 мг: 1,1%) та АЛТ >20 х ВМН (плацебо: 0,6%; терифлуномід 7 мг: 0,3%; терифлуномід 14 мг: 0,6%) були збалансовані в усіх групах лікування. Не було різниці між групами у частоті серйозних печінкових розладів (плацебо: 2,5%; терифлуномід 7 мг: 1,9%; терифлуномід 14 мг: 2,5%), а також остаточного припинення лікування через відхилення гепатобіліарних параметрів (плацебо: 3,3%; терифлуномід 7 мг: 4,1%; терифлуномід 14 мг: 3,1%; підтверджений рівень АЛТ>3 х ВМН був обов'язковим порогом для передчасного припинення лікування) У одного пацієнта в кожній групі лікування спостерігався PCSA АЛТ >3 х ВМН і загальний білірубін >2 х ВМН. Повідомлялося про гострий гепатит С у пацієнта у групі плацебо та цитомегаловірусний гепатит у пацієнта у групі терифлуноміду у дозі 14 мг. Підвищення АЛТ >3 х ВМН з подальшим збільшенням рівня загального білірубіну також спостерігалося у пацієнта в групі терифлуноміду в дозі 7 мг, який мав проблеми з жовчним міхуром. Такі зміни у пацієнтів минули. Частка пацієнтів з TEAE у вигляді розладів з боку кісткового мозку була вищою в обох групах лікування терифлуномідом порівняно з плацебо (плацебо: 2,2%; терифлуномід у дозі 7 мг: 9,8%; терифлуномід у дозі 14 мг: 7,5%), і спостерігалися частіші випадки зниження кількості лейкоцитів і нейтрофілів при лікуванні терифлуномідом. У жодній групі лікування не було зареєстровано інфекцій, викликаних незвичайними патогенами або незвичайної тяжкості. Не спостерігалося відмінностей у частоті TEAE у вигляді розладів з боку підшлункової залози між

	групами лікування (плацебо: 3,3%; терифлуномід 7 мг: 3,8%; терифлуномід 14 мг: 2,5%). Безсимптомне підвищення рівня панкреатичних ферментів спостерігалося з однаковою низькою частотою у всіх групах лікування. У групі, що отримувала плацебо, був зареєстрований один випадок панкреатиту. Діагноз периферичної невропатії був підтверджений електрофізіологічними дослідженнями нервової провідності у 4 пацієнтів (1,2%) у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та у 6 пацієнтів (1,9%) у групі терифлуноміду у дозі 14 мг, при цьому у групі плацебо підтверджених випадків не було. Усі повідомлення, пов'язані з периферичною невропатією, були несерйозними, з легкою та помірною інтенсивністю, за винятком 1 повідомлення про інтенсивність тяжкого ступеня у групі терифлуноміду у дозі 14 мг. Повідомлялося про локальне ураження одного нерва, спричинене травмою, компресією або защемленням, у 5 пацієнтів із діагнозом синдром зап'ястного каналу. Погіршення раніше існуючої периферичної невропатії спостерігалося у 1 пацієнта. Два пацієнти (по 1 у кожній групі терифлуноміду) припинили лікування у зв'язку з розвитком периферичної поліневропатії, в одного з них при введенні у дослідження був задокументований діагноз латентний сифіліс. Злоякісні новоутворення були зареєстровані у 4 пацієнтів: 3 пацієнти у групі плацебо (1 рак молочної залози, 1 рак щитовидної залози та 1 рак шийки матки *in situ*) та 1 пацієнт у групі терифлуноміду у дозі 14 мг (рак шийки матки *in situ*), що минуло після операції. Підвищення артеріального тиску і зниження маси тіла (≥5% від вихідного рівня) були іншими спостереженнями, які можуть бути пов'язані з лікуванням терифлуномідом. Середнє підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску становило < 4 мм рт. ст. і <2 мм рт. ст. відповідно. Жоден пацієнт не припинив лікування через підвищення артеріального тиску. Лабораторні зміни включали зниження рівня гемоглобіну, лейкоцитів і нейтрофілів, загальної сечової кислоти і фосфору. Фармакокінетичні результати:

	Середнє значення (стандартне відхилення) мінімальної концентрації терифлуноміду в плазмі крові на 36-му тижні дорівнювало 19,3 (11,1) мкг/мл для групи в дозі 7 мг і 45,0 (30,7) мкг/мл для групи в дозі 14 мг. Відповідні значення на 108-му тижні становили 19,7 (12,6) мкг/мл для групи в дозі 7 мг і 46,8 (35,0) мкг/мл для групи в дозі 14 мг.
22. Висновок (заключення)	Введення терифлуноміду у дозах як 7 мг, так і 14 мг протягом 2 років значно зменшувало частоту рецидивів у пацієнтів із рецидивуючим РС. Прогресування інвалідності було статистично значуще зниженим в групі терифлуноміду в дозі 14 мг порівняно з групою плацебо. Терифлуномід добре переносився і продемонстрував прийнятний профіль безпеки.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____ (підпис)

_____ (П. І. Б.)

Україна * м. Київ * Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35648823

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ НІКОЛАЄВА С. Л.

Clinical Trial Report #2

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis who are treated with interferon-beta (TERACLES). Protocol No. EFC6058.
6. Clinical trial phase	Phase 3
7. Period of the clinical trial	From January 2011 to April 2013 (study has been terminated).
8. Countries where the clinical trial was conducted	Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Republic of Korea, Lithuania, Netherlands, Norway, Portugal, Russian Federation, Slovakia, Spain, Sweden, Tunisia, United Kingdom, United States.
9. Number of study participants	Planned: 1455 patients. Actual: 534 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	**Primary:** To demonstrate the effect of teriflunomide, in comparison to placebo, on frequency of Multiple Sclerosis (MS) relapses in patients with relapsing forms of MS who are treated with Interferon-beta (IFN-beta). **Secondary:** - To assess the effect of teriflunomide, in comparison to placebo, when added to IFN-beta on: ○ Disease activity as measured by brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) ○ Disability progression ○ Burden of disease and disease progression as measured by brain MRI - To evaluate the safety and tolerability of teriflunomide when added to IFN-beta therapy - To assess the pharmacokinetics of teriflunomide in use in addition to baseline IFN-beta therapy - To assess associations between variations in genes and clinical outcomes (safety and efficacy) - To assess other measures of efficacy of teriflunomide such as fatigue and health-related quality of life

	- To assess measures of health economics (hospitalization due to relapse, including the length of stay and any admission to intensive care unit)
11. Design of the clinical trial	Multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study.
12. Main inclusion criteria	- Males and females aged 18 to 55 years. - Patient with relapsing forms of MS treated with IFN-beta. - Stable dose of IFN-beta (approved brand) for at least 6 months prior to randomization. - Disease activity in the 12 months prior to randomization and after first 3 months of IFN-beta treatment (defined by at least 1 relapse supported by EDSS or equivalent neurological examination, or, at least 1 brain or spinal cord MRI with at least one T1 gadolinium enhancing lesion).
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide 7 mg or 14 mg film-coated tablet once daily concomitantly with IFN-beta. Administration: oral.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo (for teriflunomide) once daily concomitantly with IFN-beta. Administration: oral.
15. Concomitant therapy	No data availaible.
16. Efficacy evaluation criteria	Primary endpoint: Annualized relapse rate (ARR), defined as number of relapses per patient-year. Key secondary endpoints: - Brain MRI measure of number of gadolinium enhancing (Gd-enhancing) T1-weighted hypointense lesions (T1)-lesions per scan. - Time to 12-Week Sustained Disability Progression, defined as an increase from baseline of at least 1-point in EDSS score (at least 0.5-point for participants with baseline EDSS score >5.5) that persisted for at least 12 weeks. - Brain MRI Assessments: volume of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan; change from baseline in total lesion volume (burden of disease, BOD) at Week 24. - Time to relapse. - Change from baseline in Fatigue Impact Scale (FIS) Total Score at Week 24. - Change from baseline in Short Form Generic Health Survey - 36 Items, Version 2 (SF-36v2) summary scores at Week 24. - Resource utilization when relapse.
17. Safety evaluation criteria	Overview of Adverse Events (AEs). Liver function: number of participants with Potentially Clinically Significant Abnormalities (PCSA).
18. Statistical methods	Analysis of the primary endpoint A Poisson regression model with a robust error variance was used to analyze the ARR (total number of confirmed relapses as response variable; log-transformed treatment duration as "offset" variable;

	treatment group, region of enrollment and IFN-beta dose stratum, and number of relapses in the year prior to randomization as covariates). Analysis of the key secondary endpoints: The number of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan was analyzed using a Poisson regression model. Time to 12-Week sustained disability progression: probability of disability progression was to be estimated using Kaplan-Meier method. To evaluate the BOD the least-square means were estimated using a mixed-effect model with repeated measures (MMRM) on cubic root transformed volume data with factors for treatment, region, IFN-beta dose stratum, visit, treatment-by-visit interaction, cubic root transformed baseline burden of disease, and baseline-by-visit interaction. Probability of no relapse at 24, 48 and 72 weeks was estimated using Kaplan-Meier method on the time to relapse defined as the time from randomization to first EDSS confirmed relapse. Safety analyses The incidences of treatment emergent adverse events (TEAEs), deaths, serious adverse events (SAE), AEs leading to treatment discontinuation, and AEs with potential risks of occurrence were summarized by treatment group using counts and percents. Analysis of laboratory data and vital signs was focused on descriptive statistics and summaries of PCSA.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The majority of patients were female (n=352), male were 182 patients. The mean age (Standard Deviation) of the study population was 38.2 (9.2) years.
20. Efficacy results	1. Primary Outcome Measure: Annualized Relapse Rate (ARR) Placebo + IFN-beta group (n=175): 0.298 relapses per patient-year (95% Confidence Interval [CI] 0.206 to 0.432). Teriflunomide 7 mg + IFN-beta group (n=178): 0.242 relapses per patient-year (95% CI 0.152 to 0.386). Teriflunomide 14 mg + IFN-beta group (n=179): 0.238 relapses per patient-year (95% CI 0.162 to 0.351). 2. Secondary Outcome Measures: - Brain MRI Assessments: • number of Gd-enhancing T1-lesions per scan: 0.542 lesions per scan (95% CI 0.344 to 0.855) in Placebo + IFN-beta group (n=151); 0.257 lesions per scan (95% CI 0.127 to 0.523) in Teriflunomide 7 mg + IFN-beta group (n=142); 0.158 lesions per scan (95% CI 0.070 to 0.360) in Teriflunomide 14 mg + IFN-beta group (n=151); • volume of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan: 0.045 milliliters per scan in Placebo + IFN-beta group (n=151); 0.009 milliliters per scan in Teriflunomide 7 mg + IFN-beta group (n=142); 0.01 milliliters per scan in Teriflunomide 14 mg + IFN-beta group (n=151); • change from baseline in Total Lesion Volume (BOD) at Week 24 (Standard Error): -0.008 (0.021) milliliter in Placebo + IFN-beta

	group (n=142); -0.011 (0.021) milliliter in Teriflunomide 7 mg + IFN-beta group (n=132); -0.044 (0.020) milliliter in Teriflunomide 14 mg + IFN-beta group (n=141). - Time to 12-Week sustained disability progression: data for this outcome was not analyzed because of insufficient data after early study termination. - Time to relapse: the probability of no relapse at Week 24, 48, and 72: 81.9%, 67.3%, 58.3%, respectively, in Placebo + IFN-beta group (n=175); 86.8%, 80.6%, 78.2%, respectively, in Teriflunomide 7 mg + IFN-beta group (n=178); 87.1%, 80.8%, 73.1%, respectively, in Teriflunomide 14 mg + IFN-beta group (n=179). - Change from baseline in FIS Total Score at Week 24; change from baseline in SF-36v2 Summary Scores at Week 24; resource utilization when relapse: data for these outcomes were not analyzed because of insufficient data after early study termination.
21. Safety results	Any AEs were reported in 119 participants in the Placebo + IFN-beta group and 140 participants each in the Teriflunomide 7 mg + IFN-beta and Teriflunomide 14 mg + IFN-beta groups. Serious AEs were reported by 8 (4.57%), 13 (7.26%), and 14 (7.87%) patients in the Placebo + IFN-beta, Teriflunomide 7 mg + IFN-beta, and Teriflunomide 14 mg + IFN-beta groups, respectively. In 9, 16 and 22 patients, respectively, AEs leading to study drug discontinuation occurred. There were no AEs leading to death in any of the groups. The most frequent AEs in Teriflunomide 7 mg + IFN-beta group were nasopharyngitis (11.73%), nausea (10.06%), and headache (10.06%). The proportion of patients with alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 upper limit of normal (ULN) and greater than 5 ULN was higher in both Teriflunomide groups compared to placebo. The proportion of patients with aspartate aminotransferase (AST) >3, 5 or 10 ULN was similar across treatment groups. No cases of concomitant increases in ALT >3 ULN and total bilirubin >2 ULN were observed. Sponsor decision to prematurely stop the study not linked to any safety concern.
22. Conclusion	The early termination of study with reduced sample size and participant follow-up impacts the power and interpretability, and limits the ability to assess the overall benefit/risk of adjunctive therapy. Termination was not due to any safety concerns.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

(full name)

Україна м. Київ «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» ідентифікаційний код 25648623 товариство з обмеженою відповідальністю

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки терифлуноміду при застосуванні пацієнтам з рецидивуючим розсіяним склерозом, які отримують лікування інтерфероном-бета (TERACLES). Протокол № EFC6058.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	З січня 2011 року по квітень 2013 року (дослідження припинено).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Бразилія, Канада, Чилі, Колумбія, Данія, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Італія, Республіка Корея, Литва, Нідерланди, Норвегія, Португалія, Російська Федерація, Словакія, Іспанія, Швеція, Туніс, Великобританія, Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 1455 пацієнтів. Фактично: 534 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Основна мета** Продемонструвати вплив терифлуноміду, порівняно з плацебо, на частоту рецидивів розсіяного склерозу (РС) у пацієнтів з рецидивуючими формами РС, які отримують лікування інтерфероном-бета (ІФН-β). **Вторинні цілі** - Оцінити вплив терифлуноміду на нижченаведені показники, порівняно з плацебо, при додаванні до ІФН-β: ○ активність захворювання за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку; ○ прогресування інвалідності; ○ тягар захворювання та прогресування захворювання за даними МРТ головного мозку. - Оцінити безпеку та переносимість терифлуноміду при додаванні до терапії ІФН-β. - Оцінити фармакокінетику терифлуноміду при застосуванні на додаток до базової терапії ІФН-β. - Оцінити зв`язок між генними варіаціями та клінічними результатами (безпека та ефективність).

	- Оцінити інші показники ефективності терифлуноміду, такі як втомлюваність та якість життя, пов'язана зі станом здоров'я. - Оцінити економічні показники охорони здоров'я (госпіталізація з приводу рецидиву, включаючи тривалість перебування в стаціонарі та госпіталізації у відділення інтенсивної терапії).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове багатонаціональне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами.
12. Основні критерії включення	- Чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років. - Пацієнти з рецидивуючими формами РС, які отримують лікування ІФН-β. - Стабільна доза ІФН-β (зареєстрованого бренду) протягом щонайменше 6 місяців до рандомізації. - Активність захворювання протягом 12 місяців до рандомізації та після перших 3 місяців лікування ІФН-β (визначається щонайменше 1 рецидивом, підтвердженим за розширеною шкалою інвалідизації [Expanded Disability Status Scale, EDSS] або при рівнозначному неврологічному обстеженні, або за результатами щонайменше одного МРТ головного або спинного мозку з принаймні одним контрастованим гадолінієм вогнищем ураження в режимі Т1).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 7 мг або 14 мг 1 раз на добу одночасно з ІФН-β. Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (до терифлуноміду) 1 раз на добу одночасно з ІФН-β. Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинна кінцева точка:</u> Річна частота рецидивів (ARR), що визначається як кількість рецидивів на пацієнто-рік. <u>Основні вторинні кінцеві точки</u>: - Показник МРТ головного мозку – кількість гіпоінтенсивних контрастованих гадолінієм (Gd-контрастних) вогнищ ураження на Т1-зважених зображеннях (Т1-вогнищ ураження) на одне зображення. - Час до 12-тижневого прогресування стійкої інвалідності, визначеного як збільшення від вихідного рівня щонайменше на 1 бал за шкалою EDSS (принаймні на 0,5 бала для учасників з вихідним показником EDSS > 5,5), що зберігається протягом щонайменше 12 тижнів. - Оцінка за МРТ головного мозку: об'єм Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення МРТ; зміна від вихідного рівня загального об'єму вогнищ ураження (тягар захворювання) на 24-му тижні. - Час до рецидиву. - Зміна від вихідного рівня загального показника за шкалою впливу втомлюваності (Fatigue Impact Scale, FIS) на 24-му тижні.

	- Зміна від вихідного рівня сумарних показників за Коротким опитувальником загального стану здоров`я – 36 пунктів, версії 2 (SF-36v2) на 24-му тижні. - Використання ресурсів під час рецидиву.
17. Критерії оцінки безпеки	Огляд побічних явищ (ПЯ). Функція печінки: кількість учасників з потенційно клінічно значущими відхиленнями (PCSA).
18. Статистичні методи	Аналіз первинної кінцевої точки Для аналізу ARR використовували модель регресії Пуассона з стійкою дисперсією помилки (загальна кількість підтверджених рецидивів як змінна відповіді; логарифмічно трансформована тривалість лікування як компенсуюча змінна; група лікування, регіон включення та страта дози ІФН-β і кількість рецидивів протягом року, що передував рандомізації, як коваріати). Аналіз основних вторинних кінцевих точок: Кількість Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення МРТ аналізували за допомогою моделі регресії Пуассона. Час до 12-тижневого прогресування стійкої інвалідності: ймовірність прогресування інвалідності оцінювали за допомогою методу Каплана – Мейєра. Для оцінки тягаря захворювання розраховували середні значення за методом найменших квадратів за допомогою моделі змішаного ефекту з повторними вимірюваннями (MMRM) за даними об`єму, перетвореними за кубічним коренем, з факторами лікування, регіону, страти дози ІФН-β, візиту, зв'язку лікування та візиту, перетвореного за кубічним коренем вихідного показника тягаря захворювання та зв'язку між вихідним рівнем та візитами. Імовірність відсутності рецидиву через 24, 48 та 72 тижні оцінювали за методом Каплана – Мейєра за часом до рецидиву, визначеним як час від рандомізації до першого рецидиву, підтвердженого за шкалою EDSS. Аналіз безпеки Частота побічних явищ, що виникли під час лікування (TEAE), летальних випадків, серйозних побічних явищ (СПЯ), ПЯ, що призвели до припинення лікування, та ПЯ з потенційним ризиком виникнення була узагальнена за групами лікування з використанням кількості та відсоткового співвідношення. Аналіз лабораторних даних та показників життєдіяльності ґрунтувався на описовій статистиці та узагальненнях PCSA.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Більшість пацієнтів були жіночої статі (n = 352), 182 пацієнти були чоловічої статі. Середній вік (стандартне відхилення) досліджуваної популяції становив 38,2 (9,2) року.
20. Результати ефективності	1. Первинна кінцева точка: річна частота рецидивів (ARR) Група плацебо + ІФН-β (n = 175): 0,298 рецидивів на пацієнто-рік (95 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,206–0,432).

	Група терифлуноміду 7 мг + ІФН-β (n = 178): 0,242 рецидиви на пацієнто-рік (95 % ДІ: 0,152–0,386). Група терифлуноміду 14 мг + ІФН-β (n = 179): 0,238 рецидивів на пацієнто-рік (95 % ДІ: 0,162–0,351). 2. Вторинні кінцеві точки: - Оцінки за МРТ головного мозку: • кількість Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення: 0,542 вогнища на зображення (95 % ДІ: 0,344–0,855) у групі плацебо + ІФН-β (n = 151); 0,257 вогнища на зображення (95 % ДІ: 0,127–0,523) у групі терифлуноміду 7 мг + ІФН-β (n = 142); 0,158 вогнища на зображення (95 % ДІ: 0,070–0,360) у групі терифлуноміду 14 мг + ІФН-β (n = 151); • об'єм Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення: 0,045 мл на зображення в групі плацебо + ІФН-β (n = 151); 0,009 мл на зображення в групі терифлуноміду 7 мг + ІФН-β (n = 142); 0,01 мл на зображення в групі терифлуноміду 14 мг + ІФН-β (n = 151); • зміна від вихідного рівня загального об'єму вогнищ ураження (тягар захворювання) на 24 тижні (стандартне відхилення): -0,008 (0,021) мл у групі плацебо + ІФН-β (n = 142); -0,011 (0,021) мл у групі терифлуноміду 7 мг + ІФН-β (n = 132); -0,044 (0,020) мл у групі терифлуноміду 14 мг + ІФН-β (n = 141). - Час до 12-тижневого прогресування стійкої інвалідності: дані для цього показника не аналізували через недостатню кількість даних після дострокового припинення дослідження. - Час до рецидиву: ймовірність відсутності рецидиву на 24, 48 та 72 тижні: 81,9 %, 67,3 %, 58,3 % відповідно в групі плацебо + ІФН-β (n=175); 86,8 %, 80,6 %, 78,2 % відповідно в групі терифлуноміду 7 мг + ІФН-β (n = 178); 87,1 %, 80,8 %, 73,1 % відповідно в групі терифлуноміду 14 мг + ІФН-β (n = 179). - Зміна від вихідного рівня загального показника за шкалою FIS на 24 тижні; зміна від вихідного рівня сумарних показників за опитувальником SF-36v2 на 24 тижні; використання ресурсів під час рецидиву: дані для цих показників не аналізували через недостатню кількість даних після дострокового припинення дослідження.
21. Результати безпеки	Будь-які ПЯ зареєстровані у 119 учасників у групі плацебо + ІФН-β та по 140 учасників у групах терифлуноміду 7 мг + ІФН-β і терифлуноміду 14 мг + ІФН-β. Про серйозні ПЯ повідомили 8 (4,57 %), 13 (7,26 %) та 14 (7,87 %) пацієнтів у групах плацебо + ІФН-β, терифлуноміду 7 мг + ІФН-β та терифлуноміду 14 мг + ІФН-β відповідно. У 9, 16 та 22 пацієнтів відповідно виникли ПЯ, що призвели до припинення досліджуваного лікування. У жодній з груп не було випадків ПЯ, що призвели до летального наслідку.

	Найчастішими ПЯ у групі терифлуноміду 7 мг + ІФН-β були назофарингіт (11,73 %), нудота (10,06 %) та головний біль (10,06 %). Частка пацієнтів з рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) у 3 рази або в 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН) була більшою в обох групах застосування терифлуноміду порівняно з плацебо. Частка пацієнтів з рівнем аспартатамінотрансферази (АСТ) > 3, 5 або 10 ВМН була подібною в усіх групах лікування. Випадків супутнього підвищення АЛТ > 3 ВМН та загального білірубіну > 2 ВМН не спостерігалося. Рішення спонсора про дострокове припинення дослідження не пов'язане з будь-якою проблемою з боку безпеки.
22. Висновок (заключення)	Дострокове припинення дослідження зі зменшенням розміру вибірки та подальшого спостереження за учасниками впливає на значущість та інтерпретацію результатів, а також обмежує можливість оцінити загальне співвідношення користь/ризик додаткової терапії. Припинення не було пов'язано з будь-якими проблемами з боку безпеки.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.
(П.І.Б.)

Clinical Trial Report #3

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	An international, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two year treatment with teriflunomide 7 mg once daily and 14 mg once daily versus placebo in patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis plus a long-term extension period (EFC6260; TOPIC) Protocol number: EFC6260
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 13 Feb 2008 Date last patient completed: 17 Dec 2012
8. Countries where the clinical trial was conducted	Multicenter study in 20 countries (Australia, Austria, Bulgaria, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Lithuania, Poland, Romania, Russian Federation, Turkey, Ukraine, United Kingdom, and United States) with a total of 112 sites that randomized at least 1 patient.
9. Number of study participants	Planned: 780 patients (600 following Sponsor's decision to stop the core study) Actual: randomized: 618, treated: 614
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective: The primary objective was to demonstrate the effect of teriflunomide (14 mg/day and 7 mg/day) compared with placebo for reducing conversion of patients presenting with their first clinical episode consistent with multiple sclerosis (MS) to clinically definite MS (CDMS), as defined by the occurrence of a second clinical relapse meeting specific criteria. Secondary objectives: • To demonstrate the effect of teriflunomide (14 mg/day and 7 mg/day) compared with placebo. • To evaluate the safety and tolerability of teriflunomide. • To evaluate the pharmacokinetics (PK) of teriflunomide.

	• Optional pharmacogenomic testing aimed at assessing the association between the main enzyme systems of teriflunomide metabolism and hepatic safety, and other potential associations between gene variations and clinical outcomes.
11. Design of the clinical trial	This was a multicenter, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group (3 groups) study stratified by center and baseline monofocal/multifocal status.
12. Main inclusion criteria	Patients with a first acute or subacute, well-defined neurological event consistent with demyelination with onset of MS symptoms occurring within 90 days of randomization, and an abnormal MRI with 2 or more T2 lesions at least 3 mm in diameter that are characteristic of MS.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	White, film-coated tablet containing a) 7 mg or 14 mg teriflunomide or b) matching placebo Route of administration: Oral tablet for teriflunomide or matching placebo
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were kept to a minimum during the study. Medications that were permitted during the study were used as clinically indicated, at the physician's discretion. The following concomitant treatments or any prior use of these treatments were not permitted due to potential effects on the immune system: • Cladribine or mitoxantrone • Azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, or mycophenylate • Natalizumab (Tysabri®) • Leflunomide (Arava®) and any prior use of teriflunomide The treatment groups were similar with respect to the total number of patients taking concomitant medications. A total of 165 patients (83.8%) in the placebo group, 169 patients (82.4%) in the teriflunomide 7 mg group, and 176 patients (81.5%) in the teriflunomide 14 mg group were reported to have taken concomitant medications during this study. No notable differences between treatment groups were observed in the number of patients taking concomitant medications or follow-up medications in any particular anatomic class.
16. Efficacy evaluation criteria	The primary efficacy endpoint was time to conversion

	from a patient's first clinical episode consistent with MS to CDMS, defined by the occurrence of a relapse, which was defined as a new neurological abnormality separated by at least 30 days from onset of a preceding clinical event, present for at least 24 hours and occurring in the absence of fever or known infection, which satisfied certain conditions specified in the protocol. The key secondary efficacy endpoint was time to conversion to DMS, as demonstrated by dissemination of MRI lesions in time (as per the 2005 revised McDonald criteria) or a relapse (as defined for the primary endpoint), whichever occurs first (defined through detection of Gd enhancement at least 3 months after the onset of the initial clinical event, and detection of a new T2 lesion if it appeared at any time compared with a reference scan done at least 30 days after the onset of the initial clinical event). Other secondary efficacy endpoints included: - ARR, defined as the number of confirmed relapses per patient-year - MRI variables (including BOD [volume of abnormal brain tissue], number and volume of Gd-enhanced T1 lesions, volume of T2 lesions, volume of hypointense post-Gd T1 lesion components), and other exploratory MRI variables (including atrophy, volume of white matter, volume of gray matter, number of unique active lesions per scan, and Z4 composite score) - Time to disability progression (12 weeks), defined as a 1.0-point increase in EDSS score (or 0.5-point increase for baseline EDSS >5.5) confirmed after at least 12 weeks - Proportion of patients free of disability, as assessed by the EDSS - Patient-reported fatigue
17. Safety evaluation criteria	Safety variables included collection of adverse events (AE), collection of concomitant medications/therapies, complete physical examinations (including assessment for pulmonary toxicity and peripheral neuropathy), vital signs, chest X-rays, 12-lead ECG, abdominal ultrasound of the pancreas, PFT (at selected sites), and clinical laboratories (including hematology and differential panel, coagulation group panel, liver function panel, chemistry panel, pancreatic enzyme tests, HIV test [under a separate informed consent], urinalysis panel, pregnancy testing, and follicle-stimulating hormone test). Pharmacokinetics: Teriflunomide plasma concentrations

	were assessed. Pharmacogenomics: Blood samples were collected.
18. Statistical methods	Efficacy analysis: The primary analysis of time to conversion to CDMS was performed using the Cox regression model with treatment, region, and baseline monofocal/multifocal status as independent variables. The assessment of efficacy was based on (pairwise) hazard rate ratio comparisons of each active dose of teriflunomide versus placebo. Two-sided 95% confidence intervals (CI) of the hazard rate ratio were provided for each teriflunomide treatment effect estimate versus placebo. The log-rank test was provided as supportive. The key secondary efficacy endpoint of time to conversion to DMS was analyzed using the same Cox regression model as time to conversion to CDMS. ARR was analyzed using a Poisson regression model with robust error variance including the number of confirmed relapses with their onset between randomization date and last dose date as the response variable, treatment, region, and baseline monofocal/multifocal status as covariates, and log-transformed standardized exposure duration as an offset variable. Safety analysis: AE data were summarized by treatment group using frequency tables. Analysis of laboratory data, vital signs, and ECG variables focused on descriptive statistics and summaries of potentially clinically significant abnormalities (PCSA). Pharmacokinetic analysis: Plasma trough concentrations of teriflunomide were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Baseline demographic characteristics for all randomized patients were generally well balanced among treatment groups. The mean age of the study population was 32.1 years, and the study population was primarily Caucasian (96.1%). The majority of patients were female (67.8%), which ranged from 63.4% of patients in the teriflunomide 7 mg group to 71.3% of patients in the teriflunomide 14 mg group.
20. Efficacy results	The primary analysis of time to conversion to CDMS was performed using the Cox regression model with treatment, region, and baseline monofocal/multifocal status as independent variables. The assessment of efficacy was based on (pairwise) hazard rate ratio comparisons of each active dose of teriflunomide versus placebo. Two-sided 95% confidence intervals (CI) of the hazard rate ratio were provided for each teriflunomide

	treatment effect estimate versus placebo. The log-rank test was provided as supportive. The key secondary efficacy endpoint of time to conversion to DMS was analyzed using the same Cox regression model as time to conversion to CDMS. ARR was analyzed using a Poisson regression model with robust error variance including the number of confirmed relapses with their onset between randomization date and last dose date as the response variable, treatment, region, and baseline monofocal/multifocal status as covariates, and log-transformed standardized exposure duration as an offset variable. The change from baseline in BOD was analyzed by a mixed-effect model with repeated measures (MMRM) using cubic root transformed volume data. The model included factors (fixed effects) for treatment, baseline monofocal/multifocal status, region, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value (cubic root transformed), and baseline-by-visit interaction. An unstructured correlation matrix was used to model the within-patient errors. Baseline adjusted least-squares means (LS-means) estimates at Week 108 by treatment group were generated, as well as the differences of these estimates versus placebo, with their corresponding standard errors and associated 95% CIs. Student t-tests were used to determine the statistical significance of the comparison of each active treatment versus placebo. The number of Gd-enhancing T1 lesions per MRI scan was compared between the treatment groups using the same model as for the ARR. The model included the total number of Gd-enhancing T1 lesions as response variable and treatment group, baseline monofocal/multifocal status, region, and baseline number of Gd-enhancing T1 lesions as covariates. To account for the different numbers of scans performed among the patients, the log-transformed number of scans was included in the model as an offset variable. The relative risk, 95% CIs, and p values were presented. Time to 12-week sustained disability progression (SDP) was analyzed using log-rank test with time to first disability progression as the dependent variable, treatment as test variable, and region and baseline monofocal/multifocal status as strata factors. Change from baseline in Fatigue Impact Scale (FIS) was analyzed using the same model as described for the BOD. Change from baseline at the last visit was also analyzed using analysis of covariance (ANCOVA)

	model. The model included factors for treatment, region, visit number for the last visit, baseline monofocal/multifocal status, and FIS/SF-36 score at baseline. Change from baseline in EDSS score was analyzed using the same model as for FIS.
21. Safety results	The proportion of patients with treatment-emergent adverse events (TEAEs) was similar across treatment groups (placebo: 81.2%; teriflunomide 7 mg: 77.8%; teriflunomide 14 mg: 84.7%). This was also the case for treatment-emergent serious AEs (SAEs) (placebo: 9.4%; teriflunomide 7 mg: 8.7%; teriflunomide 14 mg: 11.1%), and TEAEs leading to permanent treatment discontinuation (placebo: 9.9%; teriflunomide 7 mg: 12.1%; and teriflunomide 14 mg: 8.3%). Among the most common TEAEs (≥5%) presenting with an increased incidence in teriflunomide groups compared with placebo and with a numerical dose effect were alanine aminotransferase (ALT) increased and urinary tract infection. There was an increased incidence in both teriflunomide groups compared with placebo in diarrhea, but without a dose effect, and there was an increased incidence in the teriflunomide 14 mg group compared with placebo for alopecia and paraesthesia. There was one death reported during the study in the placebo group. The patient completed suicide. The frequency of hepatic disorders TEAEs as a whole was higher in both teriflunomide groups (21.3% and 23.1% in the teriflunomide 7 mg and 14 mg groups, respectively) compared with the placebo group (17.8%) with a dose effect relationship. There was no difference between the treatment groups in the proportion of patients with hepatic disorders that were reported as SAEs. One event of breast cancer and one event of thyroid cancer were reported for 2 patients in the placebo group, with no confirmed malignancy reported in the teriflunomide 7 mg or the teriflunomide 14 mg group. Peripheral neuropathy confirmed by electrophysiological tests was reported in 1 patient in the teriflunomide 14 mg group. Clinical laboratory data revealed an effect of teriflunomide on ALT. The frequency of elevations in ALT >3x the upper limit of normal (ULN) was greater in the teriflunomide groups compared with the placebo group, but the frequency of elevations >5x ULN was higher in the placebo group. There were 4 potential Hy's Law cases (ALT >3x ULN and total bilirubin >2x

	ULN): 2 in the placebo group (1 patient experienced the potential Hy's Law poststudy and 1 day prior to hospitalization for an abdominal abscess and 1 patient's increase of ALT ≥3x ULN on the day total bilirubin was >2x ULN was not confirmed) and 2 in the teriflunomide 14 mg group (1 patient had a time difference of >1 year between ALT elevation ≥3x ULN and total bilirubin elevation ≥2x ULN and 1 patient experienced the potential Hy's Law during hospitalization for cholelithiasis exacerbation). Mean changes from baseline in lymphocytes and neutrophils over time showed a greater decrease for the teriflunomide groups compared with the placebo group; decreases for both occurred mainly during the first 12 weeks and then stabilized over time. A larger proportion of patients in the teriflunomide treatment groups experienced a decrease in total uric acid <120 µmol/L compared with the placebo group (placebo: 1.6%; teriflunomide 7 mg: 9.7%; teriflunomide 14 mg: 19.9%). A higher incidence of patients with decreases in phosphorus below the lower limit was observed within the teriflunomide groups compared with the placebo group (placebo: 11.7%; teriflunomide 7 mg: 22.3%; teriflunomide 14 mg: 33.2%). The proportion of patients with a PCSA in CPK >3x ULN was higher in the teriflunomide groups compared with the placebo group (placebo: 1.1%; teriflunomide 7 mg: 4.8%; teriflunomide 14 mg: 4.6%). The proportion of patients with a PCSA in triglycerides was higher in the teriflunomide groups compared with the placebo group (placebo: 2.1%; teriflunomide 7 mg: 5.3%; teriflunomide 14 mg: 4.6%). Mean change from baseline to endpoint SBP was 0.36 mm Hg for the placebo group, 1.90 mm Hg for the teriflunomide 7 mg group, and 2.90 mm Hg for the teriflunomide 14 mg group. The mean change from baseline to endpoint DBP was 0.75 mm Hg for the placebo group, 1.61 mm Hg for the teriflunomide 7 mg group, and 2.30 mm Hg for the teriflunomide 14 mg group. Mean change from baseline to endpoint pulse was -1.33 bpm for the placebo group, 1.75 bpm for the teriflunomide 7 mg group, and 2.02 bpm for the teriflunomide 14 mg group. Mean change from baseline to endpoint body weight was 0.20 kg for the placebo group, -0.50 kg for the teriflunomide 7 mg group, and -0.70 kg for the teriflunomide 14 mg group. Borderline QTc Bazett's was reported in 11.8% of patients in the teriflunomide 7 mg group and 7.4% of

	patients in the teriflunomide 14 mg group compared to 5.4% of patients in the placebo group. Also, borderline change from baseline in QTc Bazett's was reported in 6.1%, 11.6%, and 12.9% of patients in the placebo, teriflunomide 7 mg, and teriflunomide 14 mg groups, respectively. The incidence of pancreatic abnormalities detected by ultrasound, CT scan, or MRI was low for all treatment groups. Based on mean values and ranges, the PFT did not show any obvious signal in terms of pulmonary toxicity with teriflunomide. However, due to the small number of patients, no formal conclusions can be drawn. Pharmacokinetic results: Mean (SD) plasma trough teriflunomide concentrations at Week 36 were 16.8 (10.0) µg/mL for the 7 mg dose group and 46.0 (31.1) µg/mL for the 14 mg dose group. The corresponding values at Week 108 were 17.3 (11.4) µg/mL for the 7 mg dose group and 46.0 (32.6) µg/mL for the 14 mg dose group.
22. Conclusion	Teriflunomide 14 mg significantly reduced the risk of conversion to CDMS by 42.6% (p=0.0087) compared with placebo, while teriflunomide 7 mg significantly reduced the risk of conversion to CDMS by 37.2% (p=0.0271) compared with placebo. Teriflunomide 14 mg significantly reduced the risk of conversion to DMS by 34.9% (p=0.0003) compared with placebo, while teriflunomide 7 mg significantly reduced the risk of conversion to DMS by 31.4% (p=0.0020) compared with placebo. Teriflunomide was well tolerated with a manageable safety profile on both doses and with a safety profile consistent with that observed in other studies in the teriflunomide program.

Applicant (Marketing Authorization Holder) _____ (signature)

_____ (full name)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м. Київ
САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА
Ідентифікаційний код 35648623

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Міжнародне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки дворічного лікування терифлуномідом в дозі 7 мг один раз на день і 14 мг один раз на день порівняно з плацебо пацієнтів з першим клінічним епізодом, що вказує на розсіяний склероз, плюс період тривалого продовження (EFC6260; TOPIC) Номер протоколу: EFC6260
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 13 лютого 2008 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 17 грудня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрове дослідження в 20 країнах (Австралія, Австрія, Болгарія, Канада, Чилі, Чеська Республіка, Данія, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Угорщина, Литва, Польща, Румунія, Російська Федерація, Туреччина, Україна, Сполучене Королівство і Сполучені Штати Америки), загалом 112 центрів, в яких було рандомізовано принаймні 1 пацієнта.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 780 пацієнтів (600 після рішення спонсора припинити основне дослідження) Фактична: рандомізовано: 618, проліковано: 614
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: основна мета полягала в тому, щоб продемонструвати вплив терифлуноміду (14 мг/добу та 7 мг/добу) порівняно з плацебо на зменшення конверсії пацієнтів з першим клінічним епізодом, що відповідав розсіяному склерозу, у клінічно визначений розсіяний склероз (CDMS), який визначається виникненням другого клінічного рецидиву, що відповідає певним критеріям.

	Вторинні цілі: • Продемонструвати ефект терифлуноміду (14 мг/добу та 7 мг/добу) порівняно з плацебо. • Оцінити безпеку і переносимість терифлуноміду. • Оцінити фармакокінетику (ФК) терифлуноміду. • Факультативне фармакогеномне тестування, спрямоване на оцінку зв'язку між основними ферментними системами метаболізму терифлуноміду і безпекою для печінки, а також інших потенційних зв'язків між генними варіаціями і клінічними результатами.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове багатонаціональне рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження в паралельних групах (3 групи), стратифіковане за центром і вихідним монофокальним/ мультифокальним статусом.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з першою гострою або підгострою чітко визначеною неврологічною подією, що відповідала демієлінізації, з появою симптомів розсіяного склерозу протягом 90 днів після рандомізації і патологічними змінами на МРТ з 2 або більше ураженнями Т2 діаметром щонайменше 3 мм, характерними для розсіяного склерозу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять а) 7 мг або 14 мг терифлуноміду або б) відповідне плацебо Спосіб застосування: перорально, таблетки терифлуноміду або відповідне плацебо
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Одночасне введення інших лікарських засобів було зведено до мінімуму під час проведення дослідження. Лікарські засоби, які були дозволені під час проведення дослідження, використовувалися за клінічними показаннями на розсуд лікаря. Одночасне або попереднє застосування наступних лікарських засобів було заборонене через потенційний вплив на імунну систему: • Кладрибін або мітоксантрон • Азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, метотрексат або мікофенілат • Наталізумаб (Tysabri®) • Лефлуномід (Arava®) і попереднє застосування терифлуноміду Групи лікування були подібними по відношенню до

	загальної кількості пацієнтів, які приймали супутні лікарські препарати. Повідомлялося, що загалом 165 пацієнтів (83,8%) в групі плацебо, 169 пацієнтів (82,4%) в групі терифлуноміду в дозі 7 мг і 176 пацієнтів (81,5%) в групі терифлуноміду в дозі 14 мг приймали супутні препарати під час цього дослідження. Не спостерігалося помітних відмінностей між групами лікування щодо кількості пацієнтів, які приймали супутні або подальші препарати з будь-якого певного анатомо-терапевтичного класу.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою ефективності був час до конверсії від першого клінічного епізоду пацієнта, відповідного розсіяному склерозу, до CDMS, що визначається виникненням рецидиву, який визначався як нова неврологічна аномалія, відокремлена щонайменше 30 днями від початку попередньої клінічної події, наявна щонайменше 24 години за відсутності лихоманки або відомої інфекції, що відповідає певним умовам, зазначеним у протоколі. Ключовою вторинною кінцевою точкою ефективності був час до конверсії у DMS (визначений розсіяний склероз), що було продемонстровано поширенням уражень МРТ у часі (згідно з переглянутими критеріями McDonald 2005 року) або рецидивом (як визначено для первинної кінцевої точки), залежно від того, що станеться раніше (визначалося шляхом виявлення з посиленням Gd принаймні через 3 місяці після початку ініціальної клінічної події, а також виявлення нового ураження Т2, якщо воно з'явилося в будь-який час у порівнянні з контрольним скануванням, виконаним принаймні через 30 днів після початку ініціальної клінічної події). Інші вторинні кінцеві точки ефективності включали: - ARR, що визначалося як кількість підтверджених рецидивів на пацієнто-рік. - Змінні МРТ (включаючи BOD [об'єм аномальної тканини головного мозку], кількість і об'єм уражень Т1 з Gd-посиленням, об'єм уражень Т2, об'єм гіпоінтенсивних компонентів пост-Gd уражень Т1) та інші пошукові змінні МРТ (включаючи атрофію, об'єм білої речовини, об'єм сірої речовини, кількість унікальних активних уражень на одне сканування і сумарний бал Z4).

	- Час до прогресування інвалідності (12 тижнів), що визначається як збільшення показника EDSS на 1,0 бал (або збільшення на 0,5 бала при вихідному EDSS >5,5), з підтвердженням принаймні через 12 тижнів. - Частка пацієнтів без інвалідності, за оцінкою EDSS. - Втомлюваність, про яку повідомляли пацієнти.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки включали реєстрацію небажаних явищ (НЯ), реєстрацію супутніх препаратів, повне фізикальне обстеження (включаючи оцінку легеневої токсичності і периферичної невропатії), життєво важливі показники, рентген грудної клітки, ЕКГ в 12 відведеннях, УЗД підшлункової залози, легеневі функціональні тести (PFT, в окремих центрах) і клінічні лабораторні показники (включаючи загальну та диференціальну гематологію, панель коагуляції, панель функції печінки, панель біохімії, ферменти підшлункової залози, тест на ВІЛ [за окремою інформованою згодою], аналіз сечі, тест на вагітність і тест на фолікулостимулюючий гормон). Фармакокінетика: оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові. Фармакогеноміка: були зібрані зразки крові.
18. Статистичні методи	Аналіз ефективності: первинний аналіз часу до конверсії у CDMS був виконаний з використанням регресійної моделі Кокса з лікуванням, регіоном і вихідним монофокальним/мультифокальним статусом в якості незалежних змінних. Оцінка ефективності була заснована на (попарному) порівнянні співвідношення коефіцієнтів ризику кожної активної дози терифлуноміду порівняно з плацебо. Для кожної оцінки ефекту лікування терифлуномідом порівняно з плацебо були надані двосторонні 95% довірчі інтервали (ДІ) співвідношення коефіцієнтів ризику. Логранговий тест був допоміжним. Ключова вторинна кінцева точка ефективності часу до конверсії у DMS була проаналізована з використанням тієї самої регресійної моделі Кокса, що і для часу до конверсії у CDMS. ARR аналізували з використанням регресійної моделі Пуассона зі стійким оцінюванням дисперсії помилок, включаючи кількість підтверджених рецидивів з їх початком між датою рандомізації та датою останнього введення препарату в якості

	змінної відповіді, лікування, регіон і вихідний монофокальный/мультифокальный статус в якості коваріат і логарифмічно перетворену стандартизовану тривалість експозиції в якості змінної зміщення. Аналіз безпеки: дані про НЯ були узагальнені за групами лікування з використанням таблиць частоти. Аналіз лабораторних даних, життєво важливих показників і змінних ЕКГ був зосереджений на описовій статистиці і коротких описах потенційних клінічно значущих відхилень (PCSA). Фармакокінетичний аналіз: Мінімальні концентрації терифлуноміду в плазмі були підсумовані з використанням описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики всіх рандомізованих пацієнтів загалом були добре збалансованими між групами лікування. Середній вік досліджуваної популяції становив 32,1 року, і досліджувана популяція складалася переважно з європеоїдів (96,1%). Більшість пацієнтів становили жінки (67,8%), що варіювало від 63,4% пацієнтів у групі терифлуноміду у дозі 7 мг до 71,3% пацієнтів у групі терифлуноміду у дозі 14 мг.
20. Результати ефективності	Первинний аналіз часу до конверсії у CDMS був виконаний з використанням регресійної моделі Кокса з лікуванням, регіоном і вихідним монофокальним/мультифокальним статусом в якості незалежних змінних. Оцінка ефективності була заснована на (попарному) порівнянні співвідношення коефіцієнтів ризику кожної активної дози терифлуноміду порівняно з плацебо. Для кожної оцінки ефекту лікування терифлуномідом порівняно з плацебо були надані двосторонні 95% довірчі інтервали (ДІ) співвідношення коефіцієнтів ризику. Логранговий тест був допоміжним. Ключова вторинна кінцева точка ефективності часу до конверсії у DMS була проаналізована з використанням тієї самої регресійної моделі Кокса, що і для часу до конверсії у CDMS. ARR аналізували з використанням регресійної моделі Пуассона зі стійким оцінюванням дисперсії помилок, включаючи кількість підтверджених рецидивів з їх початком між датою рандомізації та датою останнього введення препарату в якості змінної відповіді, лікування, регіон і вихідний

	монофокальный/мультифокальный статус в якості коваріат і логарифмічно перетворену стандартизовану тривалість експозиції в якості змінної зміщення. Зміна BOD в порівнянні з вихідним рівнем аналізувалася за допомогою моделі змішаного ефекту з повторними вимірами (MMRM) з використанням даних об'єму, перетворених на кубічний корінь. Модель включала фактори (фіксовані ефекти) для лікування, вихідного монофокального/мультифокального статусу, регіону, візиту, взаємодії лікування-візит, вихідного значення (перетвореного на кубічний корінь) і взаємодії між вихідними даними і візитами. Для моделювання індивідуальних для пацієнта помилок використовувалася неструктурована кореляційна матриця. Були отримані базові скориговані середні значення найменших квадратів на 108-му тижні за групами лікування, а також відмінності цих оцінок в порівнянні з плацебо з відповідними стандартними помилками і 95% ДІ. Т-критерій Стьюдента використовувався для визначення статистичної значущості порівняння кожного активного лікування з плацебо. Кількість уражень T1, що підсилюються Gd, на одне МРТ-сканування порівнювали між групами лікування, використовуючи ту саму модель, що і для ARR. Модель включала загальну кількість уражень T1, підсилених Gd, як змінну відповіді, та групу лікування, вихідний монофокальний/ мультифокальний статус, регіон і вихідну кількість уражень T1, підсилених Gd, як коваріати. Щоб врахувати різну кількість сканувань у різних пацієнтів, кількість сканувань, перетворених на логарифм, була включена в модель як змінна зміщення. Були представлені відносний ризик, 95% ДІ і р-значення. Час до 12-тижневого стійкого прогресування інвалідності (SDP) аналізували з використанням логрангового критерію з використанням часу до першого прогресування інвалідності в якості залежної змінної, лікування в якості тестової змінної, а також регіону і вихідного монофокального/мультифокального статусу в якості факторів страт.

	Зміна за Шкалою впливу втомлюваності (FIS) в порівнянні з базовим рівнем була проаналізована з використанням тієї самої моделі, що описана для BOD. Зміна в порівнянні з вихідним рівнем при останньому візиті також аналізувалася з використанням коваріаційної моделі (ANCOVA). Модель включала фактори для лікування, регіону, номеру останнього візиту, вихідного монофокального/мультифокального статусу і оцінки FIS/SF-36 на вихідному рівні. Зміна показника EDSS порівняно з вихідним рівнем була проаналізована з використанням тієї самої моделі, що і для FIS.
21. Результати безпеки	Частка пацієнтів з небажаними явищами, що виникали при лікуванні (TEAE), була подібною у всіх групах лікування (плацебо: 81,2%; терифлуномід у дозі 7 мг: 77,8%; терифлуномід у дозі 14 мг: 84,7%). Це також стосувалося серйозних НЯ (СНЯ), що виникали при лікуванні (плацебо: 9,4%; терифлуномід 7 мг: 8,7%; терифлуномід 14 мг: 11,1%), і TEAE, що призвели до остаточного припинення лікування (плацебо: 9,9%; терифлуномід 7 мг: 12,1%; і терифлуномід 14 мг: 8,3%). Серед найчастіших TEAE (≥5%), що спостерігалися з підвищеною частотою у групах терифлуноміду порівняно з плацебо та з чисельним ефектом дози, були підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та інфекції сечовивідних шляхів. В обох групах терифлуноміду порівняно з плацебо спостерігалася підвищена частота випадків діареї, але без ефекту дози, а в групі терифлуноміду в дозі 14 мг порівняно з плацебо спостерігалася підвищена частота випадків алопеції та парестезії. Під час дослідження в групі, яка отримувала плацебо, був зареєстрований один летальний випадок. Пацієнт покінчив життя самогубством. Частота TEAE у вигляді розладів з боку печінки загалом була вищою в обох групах терифлуноміду (21,3% та 23,1% у групах терифлуноміду у дозі 7 мг та 14 мг відповідно) порівняно з групою плацебо (17,8%) із залежністю доза-ефект. Не було жодної різниці між групами лікування в частці пацієнтів з розладами з боку печінки, про які повідомлялося як про СНЯ. Повідомлялося про один випадок раку

	молочної залози та один випадок раку щитовидної залози у 2 пацієнток у групі плацебо, при цьому у групі терифлуноміду у дозі 7 мг або терифлуноміду у дозі 14 мг не було зареєстровано підтверджених злоякісних новоутворень. Периферична невропатія, підтверджена електрофізіологічними тестами, була зареєстрована у 1 пацієнта в групі терифлуноміду в дозі 14 мг. Клінічні лабораторні дані продемонстрували вплив терифлуноміду на рівень АЛТ. Частота підвищення рівня АЛТ >3 х ВМН (верхня межа норми) була більшою у групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо, але частота підвищення рівня АЛТ >5 х ВМН була вищою у групі плацебо. Було зареєстровано 4 потенційних випадки закону Хая (АЛТ >3 х ВМН і загальний білірубін >2 х ВМН): 2 в групі плацебо (у 1 пацієнта спостерігався потенційний випадок закону Хая після дослідження і за 1 день до госпіталізації з приводу абсцесу черевної порожнини і у 1 пацієнта підвищення АЛТ ≥3 х ВМН без підтвердження загального рівня білірубіну >2 х ВМН у той день) і 2 в групі терифлуноміду в дозі 14 мг (у 1 пацієнта була різниця >1 року між підвищенням АЛТ ≥3 х ВМН і підвищенням загального білірубіну ≥2 х ВМН, і у 1 пацієнта спостерігався потенційний випадок закону Хая під час госпіталізації з приводу загострення жовчнокам'яної хвороби). Середні зміни в порівнянні з вихідною кількістю лімфоцитів і нейтрофілів з часом продемонстрували більше зниження в групах терифлуноміду в порівнянні з групою плацебо; зниження для обох груп спостерігалося головним чином протягом перших 12 тижнів, а потім рівень стабілізувався. У більшої частки пацієнтів у групах лікування терифлуномідом спостерігалося зниження рівня загальної сечової кислоти <120 мкмоль/л порівняно з групою плацебо (плацебо: 1,6%; терифлуномід 7 мг: 9,7%; терифлуномід 14 мг: 19,9%). Більша частота випадків зниження рівня фосфору нижче нижньої межі спостерігалася у групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо (плацебо: 11,7%; терифлуномід 7 мг: 22,3%; терифлуномід 14 мг: 33,2%). Частка пацієнтів з потенційними клінічно значущими відхиленнями (PCSA) рівня КФК >3 х ВМН була більшою в групах

	терифлуноміду порівняно з групою плацебо (плацебо: 1,1%; терифлуномід 7 мг: 4,8%; терифлуномід 14 мг: 4,6%). Частка пацієнтів з відхиленнями PCSA рівня тригліцеридів була більшою в групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо (плацебо: 2,1%; терифлуномід 7 мг: 5,3%; терифлуномід 14 мг: 4,6%). Середня зміна САД від вихідного рівня до кінцевої точки склала 0,36 мм рт. ст. у групі плацебо, 1,90 мм рт. ст. у групі терифлуноміду в дозі 7 мг і 2,90 мм рт. ст. у групі терифлуноміду в дозі 14 мг. Середня зміна ДАТ від вихідного рівня до кінцевої точки склала 0,75 мм рт. ст. у групі плацебо, 1,61 мм рт. ст. у групі терифлуноміду в дозі 7 мг і 2,30 мм рт. ст. у групі терифлуноміду в дозі 14 мг. Середня зміна пульсу від вихідного рівня до кінцевої точки склала -1,33 уд/хв в групі плацебо, 1,75 уд/хв в групі терифлуноміду в дозі 7 мг і 2,02 уд/хв в групі терифлуноміду в дозі 14 мг. Середня зміна маси тіла від вихідного рівня до кінцевої точки становила 0,20 кг у групі плацебо, -0,50 кг у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та -0,70 кг у групі терифлуноміду у дозі 14 мг. Повідомлялося про граничні значення QTc за формулою Bazett у 11,8% пацієнтів у групі терифлуноміду 7 мг і 7,4% пацієнтів у групі терифлуноміду 14 мг порівняно з 5,4% пацієнтів у групі плацебо. Крім того, зміни граничних значень QTc за формулою Bazett від початкового рівня спостерігалися у 6,1%, 11,6% і 12,9% пацієнтів у групах плацебо, терифлуноміду 7 мг і терифлуноміду 14 мг відповідно. Частота патології підшлункової залози, виявленої шляхом ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або МРТ, була низькою у всіх групах лікування. Ґрунтуючись на середніх значеннях і діапазонах, показники PFT не продемонстрували будь-якого очевидного сигналу з точки зору легеневої токсичності терифлуноміду. Однак через невелику кількість пацієнтів жодних формальних висновків зробити неможливо. Фармакокінетичні результати: середні (CB) концентрації терифлуноміду в плазмі крові на 36-му тижні становили 16,8 (10,0) мкг/мл для групи в дозі 7 мг і 46,0 (31,1) мкг/мл для групи в дозі 14 мг.

	Відповідні значення на 108-му тижні становили 17,3 (11,4) мкг/мл для групи в дозі 7 мг і 46,0 (32,6) мкг/мл для групи в дозі 14 мг.
22. Висновок (заключення)	Терифлуномід у дозі 14 мг значно знижував ризик конверсії у CDMS на 42,6% (p=0,0087) порівняно з плацебо, в той час як терифлуномід у дозі 7 мг значно знижував ризик конверсії у CDMS на 37,2% (p=0,0271) порівняно з плацебо. Терифлуномід у дозі 14 мг значно знижував ризик конверсії у DMS на 34,9% (p=0,0003) порівняно з плацебо, в той час як терифлуномід у дозі 7 мг значно знижував ризик конверсії у DMS на 31,4% (p=0,0020) порівняно з плацебо. Терифлуномід добре переносився, мав керований профіль безпеки в обох дозах, і цей профіль безпеки відповідав тому, що спостерігався в інших дослідженнях в рамках програми терифлуноміду.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____ (підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Україна * м. Київ * Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35648623

Clinical Trial Report #4

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (EFC10531, TOWER) Protocol number: EFC10531
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 26 August 2008 Date last patient completed in core study: 17 April 2012
8. Countries where the clinical trial was conducted	Multicenter study in 26 countries (Australia, Austria, Belarus, Belgium, Canada, Chile, China, Czech Republic, Estonia, France, Germany, Greece, Mexico, Netherlands, Philippines, Poland, Romania, Slovakia, Spain, Sweden, Thailand, Tunisia, Turkey, Ukraine, United Kingdom, and United States) with a total of 189 sites
9. Number of study participants	Planned: 1110 Actual: randomized: 1169, treated: 1165
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary: • To assess the effect of 2 doses of teriflunomide in comparison to placebo, on frequency of MS (multiple sclerosis) relapses in patients with relapsing MS Key secondary: • To assess the effect of 2 doses of teriflunomide in comparison to placebo, on disability progression in patients with relapsing forms of MS Other secondary: To assess other measures of efficacy of 2 doses of teriflunomide in comparison to placebo on: - Fatigue - Health-related quality of life, a measure of the impact of the patient's health on his or her overall well being To evaluate the safety and tolerability of teriflunomide Optional pharmacogenomic testing aimed at assessing

	the association between the main enzyme systems of teriflunomide metabolism and hepatic safety, and other potential associations between gene variations and clinical outcomes
11. Design of the clinical trial	This was a multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel group (3 groups), placebo-controlled study stratified by center and baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score (≤3.5 versus > 3.5). After a screening phase of up to 4 weeks, the patients were randomized (1:1:1) to 1 of 3 treatment groups (placebo, 7 mg teriflunomide, or 14 mg teriflunomide once daily) and treated double-blind up to a fixed end for all patients 48 weeks after the last patient randomized.
12. Main inclusion criteria	Multiple sclerosis patients, aged 18 to 55, who were ambulatory (EDSS of ≤5.5); exhibiting a relapsing clinical course with or without progression (relapsing remitting, secondary progressive, or progressive relapsing); meeting McDonald's criteria for MS diagnosis (2005 revision); experienced at least 1 relapse over the 1 year preceding the trial or at least 2 relapses over the 2 years preceding the trial; having no relapse onset in the preceding 30 days prior to randomization; and during the 2 weeks prior to randomization the patients were clinically stable, without adrenocorticotrophic hormone or systemic steroid treatment.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide Formulation: White, film-coated tablet containing 7 mg or 14 mg teriflunomide Route(s) of administration: Oral
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo, Formulation: Matched film-coated tablets Route(s) of administration: Oral
15. Concomitant therapy	The study treatment groups were similar with respect to the total number of patients taking concomitant medications/therapies. A total of 343 patients (88.2%) in the placebo group, 357 patients (87.5%) in the teriflunomide 7 mg group, and 312 patients (83.9%) in the teriflunomide 14 mg group were reported to have taken concomitant medications during this study. No notable differences between treatment groups were observed in the number of patient taking concomitant medications in any particular anatomic class.

16. Efficacy evaluation criteria	The primary efficacy variable was the annualized relapse rate (ARR), defined as the number of confirmed relapses per patient-year. A relapse was defined as the appearance of a new clinical sign/symptom or clinical worsening of a previous sign/symptom (one that had been stable for at least 30 days) that persisted for a minimum of 24 hours in the absence of fever. The key secondary efficacy variable was time to disability progression, which was defined by a sustained EDSS increase (at least 1.0 score increase from baseline EDSS $\leq$ 5.5; 0.5 score increase from baseline EDSS > 5.5) confirmed for a minimum of 12-weeks. Other secondary endpoints were patient reported-fatigue assessed by the Fatigue Impact Scale (FIS), time to first confirmed relapse, proportion of patients without relapse, proportion of patients free of disability progression at 6 months, 1 year, and 2 years, change from baseline in EDSS, and the 36-item Short Form generic health survey (SF-36) scores.
17. Safety evaluation criteria	Safety variables were defined as adverse events (AEs) reported by the patients or noted by the Investigator, AEs of special interest (gastrointestinal disorders [nausea and diarrhea], hepatic disorders, pancreatic disorders, bone marrow disorders, infections and infestations, hypersensitivity/skin disorders, malignancy, hypertension, cardiac arrhythmias, pulmonary disorders and events potentially related to interstitial lung disease, embolism and thrombosis, hemorrhages, peripheral neuropathy and potentially related events, convulsions, and alopecia), standard hematology and biochemistry parameters, urinalysis, vital signs, electrocardiogram (ECG), pancreatic ultrasound, and pulmonary function tests (PFT) in a subset of patients. Pharmacokinetics: Teriflunomide plasma concentrations were assessed. Pharmacogenomics: Blood samples were collected and genotyped.
18. Statistical methods	Efficacy analysis: Primary efficacy variable: The primary analysis for ARR was performed using a Poisson regression model with robust error variance including the number of confirmed relapses with their onset between randomization date and last dose date as the response variable, treatment, region, and EDSS strata as covariates. Key secondary variable: Time to 12-week sustained

	disability progression (SDP) was analyzed using log-rank test with time to first disability progression as the dependent variable, treatment as test variable, and region and EDSS strata as strata variables. Other secondary efficacy variables: Change from baseline in FIS total score and 3 subscales was analyzed by a mixed-effect model with repeated measures (MMRM) with change from baseline values as dependent variable. Time to first confirmed relapse was analyzed using log-rank test with time to first relapse as the dependent variable, treatment group as test variable, and region and baseline EDSS strata as stratification factors. Change from baseline in SF-36 was analyzed using the same models as for FIS. Safety analysis: Adverse event data were summarized by treatment group using frequency tables. Analysis of laboratory data, vital signs, and ECG variables focused on descriptive statistics and summaries of potentially clinically significant abnormalities (PCSA). Pharmacokinetic analysis: Plasma trough concentrations of teriflunomide were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The baseline demographic characteristics of the randomized population were comparable across the treatment groups. The study population was primarily Caucasian (82.1%) and Asian/Oriental (14.5%) with a mean age of 37.9 years. As expected, the majority of the patients were female (71.1%).
20. Efficacy results	The primary efficacy variable for this study was the ARR, defined as the number of relapses per patient-year in patients with relapsing MS. The adjusted ARR was 0.501 in the placebo group, 0.389 in the 7 mg teriflunomide group, and 0.319 in the 14 mg teriflunomide group, corresponding to a statistically significant relative risk reduction of 36.3% (p=0.0001) in the teriflunomide 14 mg group and 22.3% (p=0.0183) in the teriflunomide 7 mg group relative to placebo. Sensitivity analyses and subgroup analyses were supportive of the results observed in the primary analysis. Teriflunomide 14 mg significantly reduced the time to 12-week SDP compared to placebo with a relative reduction in the hazard rate of 31.5% (p=0.0442). The estimated percentage of patients with 12-week SDP at Week 48 was 14.2%, 12.1% and 7.8% in the placebo, 7

	mg teriflunomide and 14 mg teriflunomide groups, respectively. For the subgroup analyses of time to 12-week SDP, results were generally consistent across subgroups in favor of teriflunomide 14 mg. The estimated proportion of patients free of confirmed relapses at Week 48 was 60.6% in the placebo group, 71.9% in the teriflunomide 7 mg group, and 76.3% in the teriflunomide 14 mg group. The statistically significant hazard reduction was 30.2% (p=0.0016) for the teriflunomide 7 mg group and 36.9% (p<0.0001) for the teriflunomide 14 mg group. MMRM analysis of the change from baseline values in FIS total score showed that data numerically favored the teriflunomide dose groups compared with placebo. Based on ANCOVA analysis of FIS total score, the treatment difference was statistically significant at a nominal 0.05 level (without multiplicity adjustment) in the 14 mg dose group versus placebo (p=0.0429). Analysis of SF-36 of both physical and mental components using the MMRM analysis showed a trend for effect in favor of 14 mg teriflunomide versus placebo. Based on ANCOVA analysis, the SF-36 mental health summary score showed a statistically significant treatment difference at a nominal 0.05 level (without multiplicity adjustment) in change from baseline to last visit in the 14 mg teriflunomide group (p=0.0224).
21. Safety results	The overall incidence of patients with treatment emergent adverse events (TEAEs) was similar across treatment groups: placebo: 83.1%; teriflunomide 7 mg: 84.1%; teriflunomide 14 mg: 86.3%. This was also the case for treatment-emergent serious adverse events (SAEs): placebo: 12.2%; teriflunomide 7 mg: 12.7%; teriflunomide 14 mg: 11.9%. The percentage of patients with TEAEs leading to permanent treatment discontinuation was higher in both teriflunomide treatment groups (13.0% 7 mg and 15.6% 14 mg) compared with the placebo group (6.2%) and also higher at the higher dose, with increased rates for alanine aminotransferase (ALT) increased, neutropenia, and alopecia in particular. Among the most common TEAEs (≥ 8%) presenting with an increased incidence in teriflunomide groups compared with the placebo group and with an apparent dose effect were ALT increased, alopecia and neutropenia. Diarrhea occurred at an increased incidence in the teriflunomide groups compared with the placebo

	group, but without a dose effect. There were 4 deaths reported during the study. One patient in the placebo group died due to respiratory infection, 1 patient in the teriflunomide 7 mg group died due to a motor vehicle accident, and 2 patients died in the teriflunomide 14 mg group, 1 from suicide and the other from septicemia due to gram-negative organism. Adverse events of special interest (AESIs): The frequency of hepatic disorders TEAEs as a whole was higher in both teriflunomide groups (18.3% and 21.8% in the 7 mg and 14 mg groups, respectively) compared with the placebo group (15.1%) with a dose effect relationship primarily due to ALT increased. The proportion of patients experiencing any bone marrow disorders TEAE was reported with a higher frequency in both teriflunomide groups compared with placebo (4.9%, 10.3% and 13.7% in placebo, teriflunomide 7 mg, and 14 mg, respectively) with an apparent dose effect for neutropenia. One event of thyroid neoplasm was reported in a patient treated with teriflunomide 14 mg while no malignancy events were reported in the placebo or teriflunomide 7 mg groups. The proportions of patients experiencing any hypertension TEAEs were reported with a higher frequency in both teriflunomide groups as compared with placebo (2.3%, 5.4% and 5.1% in placebo, teriflunomide 7 mg, and 14 mg, respectively). The proportion of patients experiencing peripheral neuropathy confirmed by electrophysiological tests was reported with a higher frequency in both teriflunomide groups as compared with placebo (1.1%, 2.3%, and 2.5% in placebo, teriflunomide 7 mg, and 14 mg groups, respectively). The proportion of patients experiencing any alopecia TEAE was reported with a higher frequency in both teriflunomide groups as compared with placebo (4.7%, 10.5%, and 14.0% in placebo, teriflunomide 7 mg, and 14 mg, respectively) with an apparent dose effect relationship. The proportion of patients experiencing any cardiac arrhythmia was low, but TEAEs were reported with a higher frequency in both teriflunomide groups as compared with placebo (1.0%, 2.0%, and 2.4% in placebo, teriflunomide 7 mg, and 14 mg, respectively). There was no increased incidence of infection and in particular no increase in serious and/or opportunistic infections. There were 4 potential Hy's law cases (ALT > 3 ULN and total bilirubin > 2 ULN), 2 in the placebo group and

	2 in the teriflunomide 7 mg group, all with alternative explanations. No potential Hy's law cases were observed in the teriflunomide 14 mg group. Clinical laboratory data revealed an effect of teriflunomide on ALT, uric acid, phosphorus, red blood cells and white blood cells. Mild increases in transaminases (ALT below 2 x ULN), were more frequently seen in teriflunomide groups compared with the placebo group. The frequency of elevations in ALT >3 x ULN was greater in the teriflunomide groups compared with the placebo group, but the frequency of elevations above 5 x ULN and higher was balanced across treatment groups. Clinically significant elevations in ALT >3 x ULN were generally reversible in all treatment groups, even while on treatment. Mean changes from baseline in uric acid, phosphorus, hemoglobin, platelets, lymphocytes, and neutrophils over time showed a decrease in the teriflunomide groups compared with placebo with a dose effect observed for each of these parameters with the exception of neutrophils. Additionally, the proportion of patients with a PCSA in white blood cell count and neutrophil count was greater in the teriflunomide groups compared with the placebo group; and although the overall incidence was low, the proportion of patients with a PCSA in platelets was greater in the teriflunomide groups compared with the placebo group. The proportion of patients with a uric acid or phosphorus value below the lower limit of normal was notably higher in the teriflunomide groups compared with the placebo group (uric acid: 2.9%, 14.5%, and 20.5% in placebo, teriflunomide 7 mg, and 14 mg, respectively; and phosphorus: 4.2%, 11.3%, and 15.1% % in placebo, teriflunomide 7 mg, and 14 mg, respectively). Mean systolic and diastolic blood pressure showed a small increase from baseline in the teriflunomide groups. No such increase was apparent in the placebo group. The increases in mean systolic and diastolic blood pressure compared to placebo started early after treatment initiation and were sustained over time. Mean body weight showed a decrease from baseline in the teriflunomide groups, with no change observed in the placebo group. The frequency of PCSAs in ECG was low in all treatment groups. The frequency of prolonged and increased QTc (Fridericia correction) was low and

	comparable between treatment groups. The incidence of pancreatic abnormalities detected by ultrasound, CT scan, or MRI was low and similar across treatment groups. Pulmonary function tests were conducted with a subset of patients. A decline was defined as a postbaseline decrease in PFT that was greater than 50% of the baseline intrasubject measurement error, estimated based on the Week -4 and Day -1 PFT values. Based on mean values and ranges, the PFT did not show any obvious signal in terms of pulmonary toxicity with teriflunomide. However, due to the small number of patients and large intrasubject variability, no formal conclusions can be drawn. Pharmacokinetic results: Mean (standard deviation) plasma trough teriflunomide concentrations at Week 48 were 19.6 (16.5) µg/mL for the 7 mg dose group and 49.8 (42.3) µg/mL for the 14 mg dose group. The corresponding values at Week 132 were 18.5 (13.4) µg/mL for the 7 mg dose group and 43.2 (30.4) µg/mL for the 14 mg dose group.
22. Conclusion	Teriflunomide, at the dose of 14 mg per day, significantly reduced the relapse rate and sustained disability progression compared with placebo in patients with relapsing MS treated for an average of 18 months. A smaller significant reduction in relapse rate was observed with teriflunomide 7 mg. Teriflunomide was well tolerated with a manageable safety profile for both doses.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

(full name)

м. Київ Україна Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» ідентифікаційний код 35848823

Звіт про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки терифлуноміду у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом у паралельних групах (EFC10531, TOWER) Номер протоколу: EFC10531
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 26 серпня 2008 року Дата завершення основного дослідження останнім пацієнтом: 17 квітня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрове дослідження в 26 країнах (Австралія, Австрія, Білорусь, Бельгія, Канада, Чилі, Китай, Чеська Республіка, Естонія, Франція, Німеччина, Греція, Мексика, Нідерланди, Філіппіни, Польща, Румунія, Словаччина, Іспанія, Швеція, Таїланд, Туніс, Туреччина, Україна, Сполучене Королівство і Сполучені Штати Америки), загалом 189 центрів
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1110 Фактична: рандомізовано: 1169, проліковано: 1165
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: • Оцінити вплив 2 доз терифлуноміду порівняно з плацебо на частоту рецидивів розсіяного склерозу у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом. Ключова вторинна: • Оцінити вплив 2 доз терифлуноміду порівняно з плацебо на прогресування інвалідності у пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу. Інші вторинні: Оцінити інші показники ефективності 2 доз терифлуноміду порівняно з плацебо щодо: - Втомлюваності;

	- Якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, тобто міри впливу здоров'я пацієнта на його або її загальне благополуччя. Оцінити безпеку та переносимість терифлуноміду. Факультативне фармакогеномне тестування, спрямоване на оцінку зв'язку між основними ферментними системами метаболізму терифлуноміду і безпекою для печінки, а також інших потенційних зв'язків між генними варіаціями і клінічними результатами.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове багатонаціональне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах (3 групи), із стратифікацією за центральною та базовою Розширеною шкалою статусу інвалідності (EDSS) (≤3,5 проти > 3,5). Після етапу скринінгу тривалістю до 4 тижнів пацієнти були рандомізовані (1:1:1) в 1 з 3 груп лікування (плацебо, 7 мг терифлуноміду або 14 мг терифлуноміду один раз на день) і отримували подвійне сліпе лікування до фіксованого кінця для всіх пацієнтів – 48 тижнів після рандомізації останнього пацієнта .
12. Основні критерії включення	Пацієнти з розсіяним склерозом віком від 18 до 55 років, які були амбулаторними (EDSS ≤5,5); мали рецидивуючий клінічний перебіг з прогресуванням або без нього (рецидивуючий ремітуючий, вторинно прогресуючий або прогресуючий рецидивуючий); відповідали критеріям McDonald для діагностики РС (перегляд 2005 року); мали принаймні 1 рецидив протягом 1 року, що передував випробуванню, або принаймні 2 рецидиви протягом 2 років, що передували випробуванню; за відсутності рецидиву протягом попередніх 30 днів до рандомізації; і протягом 2 тижнів до рандомізації пацієнти були клінічно стабільними, без застосування адренокортикотропного гормону або лікування системними стероїдами.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід Форма випуску: білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять 7 мг або 14 мг терифлуноміду. Спосіб введення: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо Форма випуску: відповідні таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

	Спосіб введення: перорально
15. Супутня терапія	Досліджувані групи лікування були подібними по відношенню до загальної кількості пацієнтів, які приймали супутні лікарські препарати. Повідомлялося, що загалом 343 пацієнти (88,2%) у групі плацебо, 357 пацієнтів (87,5%) у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та 312 пацієнтів (83,9%) у групі терифлуноміду у дозі 14 мг приймали супутні препарати під час цього дослідження. Не спостерігалося помітних відмінностей між групами лікування щодо кількості пацієнтів, які приймали супутні препарати з будь-якого певного анатомо-терапевтичного класу.
16. Критерії оцінки ефективності	Основною змінною ефективності була річна частота рецидивів (ARR), яка визначається як кількість підтверджених рецидивів на пацієнто-рік. Рецидив визначався як поява нових клінічних ознак/симптомів або клінічне погіршення попередніх ознак/ симптомів (які були стабільними протягом принаймні 30 днів), що зберігалося протягом щонайменше 24 годин при відсутності лихоманки. Ключовою вторинною змінною ефективності був час до прогресування інвалідності, що визначалося стійким збільшенням EDSS (збільшення принаймні на 1,0 бала в порівнянні з вихідним EDSS $\leq$ 5,5; збільшення на 0,5 бала в порівнянні з вихідним EDSS > 5,5), підтвердженим протягом щонайменше 12 тижнів. Іншими вторинними кінцевими точками були повідомлювана пацієнтом втомлюваність, оцінена за Шкалою впливу втомлюваності (FIS), час до першого підтвердженого рецидиву, частка пацієнтів без рецидиву, частка пацієнтів без прогресування інвалідності через 6 місяців, 1 рік і 2 роки, зміна від вихідного рівня в EDSS, а також балів короткої форми Опитувальника щодо загального стану здоров'я з 36 пунктів (SF-36).
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки були визначені як небажані явища (НЯ), про які повідомляли пацієнти або які спостерігав дослідник. НЯ, що представляють особливий інтерес (шлунково-кишкові розлади (нудота і діарея), розлади з боку печінки, підшлункової залози, кісткового мозку, інфекції та інвазії, гіперчутливість/шкірні захворювання,

	злоякісні новоутворення, гіпертонія, порушення серцевого ритму, легеневі розлади і явища, потенційно пов'язані з інтерстиціальним захворюванням легенів, емболія і тромбоз, крововиливи, периферична нейропатія та потенційно пов'язані явища, судоми та алопеція), стандартні гематологічні та біохімічні параметри, аналіз сечі, життєво важливі показники, електрокардіограма (ЕКГ), УЗД підшлункової залози та тести легеневої функціх (PFT) у підгрупі пацієнтів. Фармакокінетика: оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові. Фармакогеноміка: були зібрані зразки крові та проведено генотипування.
18. Статистичні методи	Аналіз ефективності: Первинна змінна ефективності: первинний аналіз для ARR був виконаний з використанням моделі регресії Пуассона зі стійким оцінюванням дисперсії помилок, включаючи кількість підтверджених рецидивів з початком між датою рандомізації і датою останнього введення в якості змінної відповіді, лікування, регіон і страти EDSS в якості коваріат. Ключова вторинна змінна: час до 12-тижневого стійкого прогресування інвалідності (SDP) аналізувався з використанням логрангового критерію з часом до першого прогресування інвалідності в якості залежної змінної, з лікуванням в якості тестової змінної і страт регіону і EDSS в якості змінних страт. Інші вторинні змінні ефективності: зміна від вихідного рівня в загальній бальній оцінці FIS і 3 підшкалах аналізувалася за допомогою моделі змішаного ефекту з повторними вимірами (MMRM) зі зміною від вихідних значень в якості залежної змінної. Час до першого підтвердженого рецидиву аналізували з використанням логрангового критерію із зазначенням часу до першого рецидиву в якості залежної змінної, групи лікування в якості тестової змінної, а також страт регіону і вихідних значень EDSS в якості факторів стратифікації. Зміна в порівнянні з вихідним рівнем SF-36 була проаналізована з використанням тих же моделей, що і для FIS. Аналіз безпеки: Дані про небажані явища були

	узагальнені за групами лікування з використанням таблиць частоти. Аналіз лабораторних даних, життєво важливих показників і змінних ЕКГ був зосереджений на описовій статистиці і коротких описах потенційних клінічно значущих відхилень (PCSA). Фармакокінетичний аналіз: Мінімальні концентрації терифлуноміду в плазмі були підсумовані з використанням описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики рандомізованої популяції були порівнянні між групами лікування. Досліджувана популяція складалася в основному з європеоїдів (82,1%) та монголоїдів (14,5%) із середнім віком 37,9 року. Як і очікувалося, більшість пацієнтів були жіночої статі (71,1%).
20. Результати ефективності	Основною змінною ефективності для цього дослідження була частота ARR, яка визначається як кількість рецидивів на пацієнто-рік у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом. Скоригована частота ARR становила 0,501 у групі плацебо, 0,389 у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та 0,319 у групі терифлуноміду у дозі 14 мг, що відповідає статистично значущому зниженню відносного ризику на 36,3% (p=0,0001) у групі терифлуноміду у дозі 14 мг та на 22,3% (p=0,0183) у групі терифлуноміду у дозі 7 мг порівняно з плацебо. Аналіз чутливості та аналіз підгруп підтвердили результати, що спостерігалися в первинному аналізі. Терифлуномід у дозі 14 мг значно зменшив час до 12-тижневого SDP порівняно з плацебо з відносним зниженням рівня ризику на 31,5% (p=0,0442). Розрахований відсоток пацієнтів з 12-тижневим SDP на 48 тижні становив 14,2%, 12,1% і 7,8% у групах плацебо, терифлуноміду в дозі 7 мг і терифлуноміду в дозі 14 мг відповідно. Щодо підгрупового аналізу часу до 12-тижневого SDP, результати в цілому були однаковими в підгрупах на користь терифлуноміду в дозі 14 мг. Розрахована частка пацієнтів, у яких не було підтверджених рецидивів на 48 тижні, становила 60,6% у групі плацебо, 71,9% у групі терифлуноміду у дозі 7 мг та 76,3% у групі терифлуноміду у дозі 14 мг. Статистично значуще зниження ризику становило 30,2% (p=0,0016) для групи терифлуноміду в дозі 7 мг і 36,9% (p<0,0001) для

	групи терифлуноміду в дозі 14 мг. MMRM аналіз зміни в порівнянні з вихідними значеннями загальної бальної оцінки FIS показав, що чисельні дані були на користь груп терифлуноміду в порівнянні з плацебо. На підставі аналізу ANCOVA загальної бальної оцінки FIS, різниця в лікуванні була статистично значущою на номінальному рівні 0,05 (без коригування кратності) в групі дози 14 мг порівняно з плацебо (p=0,0429). Аналіз SF-36 як фізичного, так і психічного компонентів з використанням MMRM аналізу продемонстрував тенденцію до більшої ефективності 14 мг терифлуноміду порівняно з плацебо. Ґрунтуючись на аналізі ANCOVA, зведена оцінка психічного здоров'я SF-36 продемонструвала статистично значущу різницю в лікуванні на номінальному рівні 0,05 (без коригування кратності) щодо зміни від вихідного рівня до останнього відвідування в групі терифлуноміду в дозі 14 мг (p=0,0224).
21. Результати безпеки	Загальна частота небажаних явищ, що виникали при лікуванні (TEAE), була однаковою у різних групах лікування: плацебо: 83,1%; терифлуномід у дозі 7 мг: 84,1%; терифлуномід у дозі 14 мг: 86,3%. Це також мало місце у випадку серйозних небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням: плацебо: 12,2%; терифлуномід у дозі 7 мг: 12,7%; терифлуномід у дозі 14 мг: 11,9%. Відсоток пацієнтів з TEAE, що приводять до остаточного припинення лікування, був вищим в обох групах лікування терифлуномідом (13,0% 7 мг і 15,6% 14 мг) порівняно з групою плацебо (6,2%), а також вищим при більшій дозі, зі збільшенням частоти випадків підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), нейтропенії і, особливо, алопеції. Серед найбільш поширених TEAE (≥8%), що спостерігаються з підвищеною частотою у групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо та з очевидним ефектом дози, були підвищення рівнів АЛТ, алопеція та нейтропенія. Діарея зустрічалася частіше в групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо, але без ефекту дози. У ході дослідження було зареєстровано 4 летальні випадки. Один пацієнт у групі плацебо помер через респіраторну інфекцію, 1 пацієнт у групі терифлуноміду в дозі 7 мг помер через автомобільну

	аварію, і 2 пацієнти померли в групі терифлуноміду в дозі 14 мг, 1 від самогубства, а інший від септицемії, спричиненої грамнегативним збудником. Небажані явища, що представляють особливий інтерес (AESI): частота порушень функції печінки TEAE загалом була вищою в обох групах терифлуноміду (18,3% та 21,8% у групах 7 мг та 14 мг відповідно) порівняно з групою плацебо (15,1%) із залежністю ефекту від дози в основному через підвищення АЛТ. Повідомлялося про більшу частоту будь-яких порушень з боку кісткового мозку TEAE в обох групах терифлуноміду порівняно з плацебо (4,9%, 10,3% та 13,7% у групі плацебо, терифлуноміду у дозі 7 мг та 14 мг відповідно) з очевидним ефектом дози щодо нейтропенії. Повідомлялося про один випадок новоутворення щитоподібної залози у пацієнта, який отримував терифлуномід у дозі 14 мг, у той час як у групах плацебо або терифлуноміду у дозі 7 мг не було зареєстровано випадків злоякісних новоутворень. Повідомлялося про більшу частоту артеріальної гіпертензії TEAE в обох групах терифлуноміду порівняно з плацебо (2,3%, 5,4% і 5,1% у групі плацебо, терифлуноміду 7 мг і 14 мг відповідно). Повідомлялося про більшу частоту периферичної невропатії, підтвердженої електрофізіологічними дослідженнями, в обох групах терифлуноміду порівняно з плацебо (1,1%, 2,3% і 2,5% у групах плацебо, терифлуноміду в дозі 7 мг і 14 мг відповідно). Повідомлялося про більшу частоту випадків алопеції TEAE в обох групах терифлуноміду порівняно з плацебо (4,7%, 10,5% та 14,0% у групі плацебо, терифлуноміду у дозі 7 мг та 14 мг відповідно) з очевидною залежністю ефекту від дози. Частка пацієнтів, які зазнавали будь-яких порушень серцевого ритму, була низькою, але про TEAE повідомлялося з більшою частотою в обох групах терифлуноміду порівняно з плацебо (1,0%, 2,0% і 2,4% у групі плацебо, терифлуноміду 7 мг і 14 мг відповідно). Не було збільшення числа випадків інфекцій і, зокрема, збільшення числа серйозних і/або опортуністичних інфекцій. Було зареєстровано 4 потенційні випадки проявів закону Хая (АЛТ > 3 ВМН і загальний білірубін > 2 ВМН), 2 в групі плацебо і 2 в групі терифлуноміду в дозі 7 мг, все з альтернативними поясненнями. У

	групі, яка отримувала терифлуномід у дозі 14 мг, не спостерігалося жодних потенційних випадків проявів закону Хая. Клінічні лабораторні дані продемонстрували вплив терифлуноміду на рівні АЛТ, сечової кислоти, фосфору, еритроцитів і лейкоцитів. Підвищення рівня трансаміназ легкого ступеня (АЛТ нижче 2 х ВМН) частіше спостерігалося в групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо. Частота підвищення АЛТ > 3 х ВМН була більшою в групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо, але частота підвищення АЛТ вище 5 х ВМН і більше була збалансована між групами лікування. Клінічно значуще підвищення АЛТ > 3 х ВМН , як правило, було оборотним у всіх групах лікування, навіть під час лікування. Середні зміни від вихідних рівнів сечової кислоти, фосфору, гемоглобіну, тромбоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів з часом продемонстрували зниження в групах терифлуноміду в порівнянні з плацебо, причому ефект дози спостерігався для кожного з цих параметрів, за винятком нейтрофілів. Крім того, частка пацієнтів з PCSA в кількості лейкоцитів і нейтрофілів була вищою в групах терифлуноміду в порівнянні з групою плацебо; і хоча загальна частота була низькою, частка пацієнтів з PCSA в тромбоцитах була вищою в групах терифлуноміду в порівнянні з групою плацебо. Частка пацієнтів з рівнем сечової кислоти або фосфору нижче нижньої межі норми була помітно вище в групах терифлуноміду в порівнянні з групою плацебо (сечова кислота: 2,9%, 14,5% і 20,5% в групі плацебо, терифлуноміду 7 мг і 14 мг відповідно; фосфор: 4,2%, 11,3% і 15,1% % в групі плацебо, терифлуноміду 7 мг і 14 мг відповідно). Середній систолічний та діастолічний артеріальний тиск продемострував невелике підвищення порівняно з вихідним рівнем у групах терифлуноміду. У групі плацебо такого підвищення не спостерігалося. Підвищення середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску порівняно з плацебо почалося незабаром після початку лікування і зберігалося потім. Середня маса тіла знизилася в порівнянні з вихідним рівнем в групах терифлуноміду, при цьому в групі плацебо змін не спостерігалося.

	Частота PCSA на ЕКГ була низькою у всіх групах лікування. Частота подовження і збільшення QTc (корекція за формулою Fridericia) була низькою і порівнянною між групами лікування. Частота аномалій підшлункової залози, виявлених за допомогою ультразвуку, комп'ютерної томографії або МРТ, була низькою і однаковою в різних групах лікування. Тести функції легень були проведені у підгрупі пацієнтів. Зменшення було визначено як зниження показників PFT після вихідного рівня, яке перевищувало 50% від вихідної індивідуальної помилки вимірювання, оціненої на основі значень PFT на тиждень -4 і день -1. Ґрунтуючись на середніх значеннях і діапазонах, показники PFT не продемонстрували будь-якого очевидного сигналу з точки зору легеневої токсичності терифлуноміду. Однак через невелику кількість пацієнтів і велику індивідуальну варіабельність не можна зробити жодних формальних висновків. Фармакокінетичні результати: середні (стандартне відхилення) концентрації терифлуноміду в плазмі крові на 48-му тижні становили 19,6 (16,5) мкг/мл для групи 7 мг і 49,8 (42,3) мкг/мл для групи 14 мг. Відповідні значення на 132-му тижні становили 18,5 (13,4) мкг/мл для групи 7 мг і 43,2 (30,4) мкг/мл для групи 14 мг.
22. Висновок (заключення)	Терифлуномід у дозі 14 мг на день значно знижував частоту рецидивів та стійке прогресування інвалідності порівняно з плацебо у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом, які отримували лікування в середньому протягом 18 місяців. Менше значуще зниження частоти рецидивів спостерігалося при застосуванні терифлуноміду в дозі 7 мг. Терифлуномід добре переносився з контрольованим профілем безпеки для обох доз.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА
Ідентифікаційний код 35848823

(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА Є. Л.
(П. І. Б.)

Clinical Trial Report #5

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta 1a in patients with relapsing multiple sclerosis plus a long-term extension period (EFC10891/TENERE) Protocol number: EFC10891
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 16 April 2009 Date last patient completed: 14 September 2011
8. Countries where the clinical trial was conducted	53 active sites (recruited at least 1 patient) in 13 countries: Belgium, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Poland, Spain, Switzerland, Tunisia, United Kingdom.
9. Number of study participants	Planned: 300 Actual: randomized: 324, treated: 321
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary: To assess the effectiveness of 2 doses of teriflunomide in comparison to interferon-beta 1a, evaluated by the time to failure, with failure being defined as either relapse or permanent study treatment discontinuation for any cause whichever comes first. Secondary: To assess the effect of 2 doses of teriflunomide in comparison to interferon-beta 1a on: • Frequency of relapses, • Fatigue, • Patient's satisfaction with treatment. To evaluate the safety and tolerability of 2 doses of teriflunomide in comparison to interferon-beta 1a. To conduct an optional pharmacogenomic teriflunomide substudy aimed at assessing the association between the main enzyme systems of teriflunomide metabolism and hepatic safety, and other potential associations between gene variations and clinical outcomes.

11. Design of the clinical trial	This study was designed as a multi-center, multinational, randomized, parallel-group study, stratified by country and baseline disability (EDS score ≤3.5 versus >3.5). Conditions of administration of oral teriflunomide versus subcutaneous interferon-beta 1a (new formulation of Rebif®) were open-label.
12. Main inclusion criteria	Patients with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) meeting McDonald's criteria for MS diagnosis and Kutzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤5.5 at time of screening visit.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide Formulation: tablet Route(s) of administration: oral Dose regimen: 7 mg or 14 mg, once daily for a minimum of 48 weeks
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Interferon-beta 1a (prefilled syringe of Rebif 8.8 mcg or 22 mcg or 44 mcg new formulation) Dose: 3 times a week Administration: subcutaneous injection
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were to be kept to a minimum during the study. Medications that were permitted during the study were used as clinically indicated, at the Investigator's discretion. The following concomitant treatments or any prior use of these treatments were not permitted due to potential effects on the immune system: • Cladribine or mitoxantrone, • Azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, or mycophenylate, • Natalizumab (Tysabri®), • Leflunomide (ARAVA®) and any prior use of teriflunomide.
16. Efficacy evaluation criteria	The primary efficacy variable was the time to failure, with failure defined as the first occurrence of confirmed relapse or permanent study treatment discontinuation for any cause, whichever occurred first. A relapse was defined as the appearance of a new clinical sign/symptom or clinical worsening of a previous sign/symptom (one that had been stable for at least 30 days) that persisted for a minimum of 24 hours in the absence of fever. Each episode of relapse was confirmed by the treating neurologist, based on the objective assessments by an independent evaluator (the examining neurologist) by documenting either of the following: A 1-point increase in at least 2 functional system (FS) functions, or a 2-point increase in at least 1 FS function

	(excluding bowel/bladder and cerebral) from the previous clinically stable assessment or; An increase of at least 0.5 points in the EDSS score (unless EDSS = 0, then an increase of at least 1.0 points is required) from the previous clinically stable assessment. The secondary efficacy variables: • Annualized relapse rate (ARR) with number of confirmed relapses between randomization date and last dose date • Fatigue Impact Scale (FIS) (impact of fatigue on the lives of people with MS) • Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)
17. Safety evaluation criteria	Adverse event data were summarized by treatment group. Analysis of laboratory, vital signs, and electrocardiogram (ECG) data. Pharmacokinetics: Teriflunomide plasma concentrations were assessed. Pharmacogenomics: Pharmacogenomic samples were collected and genotyped.
18. Statistical methods	Efficacy analysis: Primary efficacy variables: The primary efficacy variable was the time to failure analyzed using log-rank test with treatment as independent variable, geographical region, and baseline EDSS stratum as stratum variables. A relapse was defined as the appearance of a new clinical sign/symptom or clinical worsening of a previous sign/symptom (one that had been stable for at least 30 days) that persisted for a minimum of 24 hours in the absence of fever. Each episode of relapse was confirmed by the treating neurologist, based on the objective assessments by an independent evaluator (the examining neurologist) by documenting either of the following: • A 1-point increase in at least 2 FS functions, or a 2-point increase in at least 1 FS function (excluding bowel/bladder and cerebral) from the previous clinically stable assessment or; • An increase of at least 0.5 points in the EDSS score (unless EDSS = 0, then an increase of at least 1.0 points is required) from the previous clinically stable assessment. Secondary efficacy variables: • Annualized relapse rate (ARR) The rate analyzed using a robust Poisson regression model with number of confirmed relapses with their

	onset between randomization date and last dose date as response variables, treatment, geographical region, and EDSS strata as covariates, and log transformed standardized exposure duration as offset variable. • Fatigue impact scale and TSQM were analyzed using a Mixed Model for repeated measurements Safety analysis: The incidences of treatment-emergent adverse event (TEAE), treatment-emergent serious adverse events, adverse events leading to treatment discontinuations, and adverse events of special interest (AESI) were tabulated within each treatment groups. Pharmacokinetic analysis: Plasma trough concentrations of teriflunomide were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The baseline demographic characteristics of the randomized population were comparable across the treatment groups. The study population was Caucasian (100.0%) with a mean age of 36.3 years. The majority of the patients were female (67.6%). The baseline demographic characteristics of the safety population were similar to the randomized population.
20. Efficacy results	No statistical superiority in time to failure was observed when comparing the 7 mg teriflunomide treatment group and the Rebif group (p=0.5190) and the 14 mg teriflunomide and the Rebif group (p=0.5953). The estimated cumulative rate of treatment failure in the 7 mg teriflunomide group, 14 mg teriflunomide group, and Rebif group was 25.7%, 24.3%, and 29.8% at 24 weeks; 35.8%, 33.3%, and 36.5% at 48 weeks; and 58.8%, 41.1%, and 44.4% at 96 weeks, respectively. The rate of permanent treatment discontinuations was higher in the Rebif group than in either teriflunomide group and also higher in the 14 mg than in the 7 mg group. However, the rate of relapse was lower in the Rebif group than in the 14 mg teriflunomide group which itself was lower than in the 7 mg group. The on-treatment adjusted ARR was higher in the 7 mg teriflunomide group than in the Rebif group: 0.410 versus 0.216 (p=0.0339). The ARR in the 14 mg teriflunomide group was not significantly different from the ARR in the Rebif group: 0.259 for the 14 mg teriflunomide group versus 0.216 for the Rebif group (p=0.5896). Patients on Rebif reported an increase in the impact of fatigue which was not observed on teriflunomide 7 mg: the LS mean changes from baseline to Week 48 in

	fatigue impact scale (FIS) total score were 0.969 and 9.099 for the 7 mg teriflunomide and Rebif groups (positive change, for increased score, indicating a worsening, p=0.0276), respectively. The change in the 14 mg teriflunomide group (4.096) was smaller than in the Rebif group (p=0.1789). The patients expressed greater satisfaction with treatment in the teriflunomide groups than in the Rebif group: LS-mean global satisfaction score at Week 48 (higher score indicating better satisfaction) of 68.292 (p=0.0239 versus Rebif), 68.818 (p=0.0162 versus Rebif), and 60.975 for 7 mg, 14 mg and Rebif, respectively. This global satisfaction was related to a better satisfaction on each of the dimensions used in that instrument (effectiveness, side effect, and convenience).
21. Safety results	The overall incidence of patients with TEAEs was similar in the teriflunomide treatment groups as compared to Rebif: 93.6% in the 7 mg teriflunomide group, 92.7% in the 14 mg teriflunomide group, and 96.0% in the Rebif group. The most common, potentially teriflunomide related TEAEs (more frequently observed [PT ≥10% in either teriflunomide group and increased incidence compared to Rebif]) were nasopharyngitis, diarrhea, alopecia, paresthesia, and back pain; while the most common potentially Rebif related TEAEs (PT ≥10% in the Rebif group and increased incidence compared to either teriflunomide group) were headache, influenza-like illness, and alanine aminotransferase (ALT) increase. The proportions of patient with treatment-emergent serious adverse events were 10.9% in the 7 mg teriflunomide group, 5.5% in the 14 mg teriflunomide group, and 6.9% in the Rebif group. The most common SAE was ALT increased: 2.7% (n=3) in the 7 mg teriflunomide group, 0.9% (n=1) in the 14 mg teriflunomide group, and 1.0% (n=1) in the Rebif group. Fewer patients on teriflunomide discontinued due to TEAE compared to Rebif: 8.2% in the 7 mg teriflunomide, 10.9% in the 14 mg teriflunomide, and 21.8% in the Rebif group. The most frequent TEAE leading to permanent treatment discontinuation was ALT increased: 1.8% in 7 mg teriflunomide, 3.6% in 14 mg teriflunomide, and 8.9% in Rebif group. The proportion of patients experiencing any bone marrow disorder TEAE was reported with a lower frequency in both teriflunomide treatment groups as compared to Rebif (4.5%, 5.5%, and 10.9% in 7 mg

	teriflunomide, 14 mg teriflunomide, and Rebif group, respectively). These cases were mainly neutropenia disorders (1.8%, 3.6%, and 5.9% in 7 mg teriflunomide, 14 mg teriflunomide, and Rebif group, respectively). A larger proportion of patients experienced out-of-normal range values of white blood cells (WBC), neutrophils, and lymphocytes with teriflunomide 14 mg and Rebif treatments. Grade 2 lymphocyte decrease (≥0.5 - <0.8 GIGA/L) was more frequently observed in the Rebif treatment group than in both teriflunomide groups. The proportion of patients withTEAEs in the infections and infestations system organ class (SOC) were 64.5% in the 7 mg teriflunomide group, 49.1% in the 14 mg teriflunomide group, and 46.5% in the Rebif group. However, the percentage of patients with serious infections or infestations was low and comparable across treatment groups (1.8%, 1.8%, and 1.0% in teriflunomide 7 mg, teriflunomide 14 mg, and Rebif, respectively). One case of suspected tuberculosis primo-infection was reported 2 weeks after the last intake of teriflunomide 14 mg. Alanine aminotransferase increases reached 8 x upper limit of normal (ULN) in 2 cases and all other cases were below 6 x ULN. All the serious ALT elevations were asymptomatic and reversible. No Hy's law (ALT value greater than 3 x ULN and serum total bilirubin value greater than 2 x ULN) case was observed. Asymptomatic and reversible increases of pancreatic enzymes (lipase and amylase) of mild to moderate intensity were observed in a few cases, but slightly more frequent in the teriflunomide treatment groups. No cases of pancreas abnormality were confirmed by CT-scan/ magnetic resonance imaging (MRI) in any of the teriflunomide treatment groups. Uric acid decreases (hypouricemia) with PCSA values (below 120 µM/L) were more frequent in both teriflunomide groups as compared to Rebif (18.2%, 16.4%, and 3.0% for teriflunomide 7 mg, teriflunomide 14 mg, and Rebif, respectively). Uric acid increases (hyperuricemia) with PCSA values (above 408 µM/L) were more frequent in the Rebif treatment group as compared to both teriflunomide groups. Decrease in phosphorus below the lower limits of normal was observed more frequently in the 2 teriflunomide dose groups than in the Rebif group (teriflunomide 7 mg: 10.0%; teriflunomide 14 mg: 27.3%; Rebif: 4.0%). Systolic and diastolic mean blood pressure increases

	were observed at Week 48 and at the study endpoint with both teriflunomide treatment doses as compared to baseline but no clinically severe cases of individual blood pressure increases have been reported. These blood pressure changes were stabilized or decreased over time. The proportion of patients with weight decrease was slightly higher in the teriflunomide treatment groups compared to the Rebif group with an apparent dose-effect relationship. The frequency of patients with ≥5% decrease in weight from baseline was 32.7% in the teriflunomide 7 mg group, 38.2% in the teriflunomide 14 mg group, and 22.8% in the Rebif group. Overall, this study showed that both doses of teriflunomide were well tolerated and no new or unexpected safety signals could be identified. Pharmacokinetic results: Mean (standard deviation) trough plasma teriflunomide concentrations at Week 48 were 19.7 (14.9) µg/mL for the 7 mg dose group and 65.8 (45.5) µg/mL for the 14 mg dose group. The corresponding values at the EOT were 22.3 (26.3) µg/mL for the 7 mg dose group and 68.3 (52.6) µg/mL for the 14 mg dose group.
22. Conclusion	No statistical superiority was observed when comparing the Rebif and teriflunomide groups (7 mg and 14 mg) on risk of treatment failure, the primary composite endpoint of the study. The rate of permanent treatment discontinuations was higher in the Rebif group than in either teriflunomide group. No difference was detected between teriflunomide 14 mg and Rebif on the adjusted ARR. The adjusted ARR was higher in the 7 mg teriflunomide group. Satisfaction with treatment was greater on both doses of teriflunomide than on Rebif. Both doses of teriflunomide were well tolerated and no new or unexpected safety signal was identified in this study.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * ТОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА * Ідентифікаційний код 35648623

(signature)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ НІКОЛАЄВА С. Л.

(full name)

Звіт про клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване сліпе для експертів дослідження у паралельних групах для порівняння ефективності та безпеки терифлуноміду і інтерферону бета-1а у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом плюс тривалий період продовження дослідження (EFC10891/TENERE) Номер протоколу: EFC10891
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 16 квітня 2009 р. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 14 вересня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	53 активних центрів (за участі щонайменше 1 пацієнта) в 13 країнах: Бельгія, Канада, Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Італія, Польща, Іспанія, Швейцарія, Туніс, Сполучене Королівство.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 300 Фактична: рандомізовано: 324, проліковано: 321
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинна:</u> Оцінити ефективність 2 доз терифлуноміду порівняно з інтерфероном бета-1а, оцінювану за часом до втрати ефективності, при цьому втрата ефективності визначається або як рецидив, або як остаточне припинення лікування з будь-якої причини, залежно від того, що настане раніше. <u>Вторинна:</u> Оцінити вплив введення 2 доз терифлуноміду порівняно з інтерфероном бета-1а на: • частоту рецидивів, • втомлюваність, • задоволеність пацієнта лікуванням. Оцінити безпеку та переносимість введення 2 доз терифлуноміду порівняно з інтерфероном бета-1а.

	Провести додаткове фармакогеномне дослідження терифлуноміду, спрямоване на оцінку зв'язку між основними ферментними системами метаболізму терифлуноміду та безпекою для печінки, а також інших потенційних зв'язків між варіаціями генів та клінічними наслідками.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було розроблено як багатоцентрове багатонаціональне рандомізоване дослідження у паралельних групах, стратифіковане за країнами та вихідним рівнем інвалідності (бальна оцінка EDS ≤3,5 проти >3,5). Умови застосування терифлуноміду перорально порівняно з підшкірним введенням інтерферону бета-1а (нова форма препарату Ребіф®) були відкритими.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з рецидивуючими формами розсіяного склерозу (РС), що відповідають критеріям Mcdonald для діагностики розсіяного склерозу, та з оцінкою за розширеною шкалою інвалідності Kutzke (EDSS) ≤5,5 балів на момент скринінгового візиту.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід Форма випуску: таблетки Спосіб введення: перорально Режим дозування: 7 мг або 14 мг один раз на день протягом щонайменше 48 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інтерферон бета-1а (нова форма випуску препарату Ребіф по 8,8 мкг, 22 мкг або 44 мкг у попередньо заповненому шприцу) Дозування: 3 рази на тиждень Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція
15. Супутня терапія	Одночасне введення інших лікарських засобів мало бути зведено до мінімуму під час проведення дослідження. Лікарські засоби, які були дозволені під час проведення дослідження, використовувалися за клінічними показаннями на розсуд дослідника. Одночасне або попереднє застосування наступних лікарських засобів було заборонене через потенційний вплив на імунну систему: • Кладрибін або мітоксантрон, • Азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, метотрексат або мікофенілат, • Наталізумаб (Tysabri®), • Лефлуномід (ARAVA®) і попереднє застосування терифлуноміду.
16. Критерії оцінки ефективності	Основною змінною ефективності був час до втрати

	ефективності, причому втрата ефективності визначалася як перша поява підтвердженого рецидиву або остаточне припинення лікування в дослідженні з будь-якої причини, в залежності від того, що сталося раніше. Рецидив визначався як поява нових клінічних ознак/симптомів або клінічне погіршення попередніх ознак/ симптомів (які були стабільними протягом принаймні 30 днів), що зберігалося протягом щонайменше 24 годин при відсутності лихоманки. Кожен епізод рецидиву був підтверджений лікуючим неврологом на основі об'єктивного обстеження незалежним оцінювачем (невролог, який проводить огляд) шляхом реєстрації будь-чого з наступного: Збільшення на 1 бал оцінки щонайменше 2 функцій функціональної системи (FS) або збільшення на 2 бали оцінки щонайменше 1 функції FS (за винятком кишечника/сечового міхура і головного мозку) порівняно з попередньою клінічно стабільною оцінкою або; Збільшення принаймні на 0,5 бала оцінки EDSS (якщо EDSS = 0, то вимагалося збільшення принаймні на 1,0 бал) порівняно з попередньою клінічно стабільною оцінкою. Вторинні змінні ефективності: • Перерахована на рік частота рецидивів (ARR) із зазначенням кількості підтверджених рецидивів між датою рандомізації та датою останнього введення препарату. • Шкала впливу втомлюваності (FIS) (вплив втомлюваності на життя пацієнтів із розсіяним склерозом). • Опитувальник задоволеності лікуванням препаратом (TSQM).
17. Критерії оцінки безпеки	Дані про небажані явища були узагальнені за групами лікування. Аналіз лабораторних показників, життєво важливих функцій і даних електрокардіограми (ЕКГ). Фармакокінетика: оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові. Фармакогеноміка: були зібрані та генотиповані фармакогеномні зразки.
18. Статистичні методи	<u>Аналіз ефективності:</u> Первинні змінні ефективності: основною змінною ефективності був час до втрати ефективності, проаналізований з використанням логарангового

	критерію з лікуванням в якості незалежної змінної, географічним регіоном і базовою стратою EDSS в якості змінних страт. Рецидив визначався як поява нових клінічних ознак/симптомів або клінічне погіршення попередніх ознак/ симптомів (які були стабільними протягом принаймні 30 днів), що зберігалося протягом щонайменше 24 годин при відсутності лихоманки. Кожен епізод рецидиву був підтверджений лікуючим неврологом на основі об'єктивного обстеження незалежним оцінювачем (невролог, який проводить огляд) шляхом реєстрації будь-чого з наступного: • Збільшення на 1 бал оцінки щонайменше 2 функцій функціональної системи (FS) або збільшення на 2 бали оцінки щонайменше 1 функції FS (за винятком кишечника/сечового міхура і головного мозку) порівняно з попередньою клінічно стабільною оцінкою або; • Збільшення принаймні на 0,5 бала оцінки EDSS (якщо EDSS = 0, то вимагалося збільшення принаймні на 1,0 бал) порівняно з попередньою клінічно стабільною оцінкою. Вторинні змінні ефективності: • Перерахована на рік частота рецидивів (ARR) Частота аналізувалася з використанням стійкої моделі регресії Пуассона з кількістю підтверджених рецидивів, що починалися між датою рандомізації і датою останнього введення, в якості змінної відповіді, з лікуванням, географічним регіоном і стратами EDSS в якості коваріат, а також з логарифмічно перетвореною стандартизованою тривалістю експозиції в якості змінної зміщення. • Шкала впливу втомлюваності і TSQM були проаналізовані з використанням змішаної моделі для повторних вимірювань <u>Аналіз безпеки:</u> Випадки небажаних явищ, що виникли під час лікування (TEAE), серйозних небажаних явищ, що виникли під час лікування, небажаних явищ, що призводять до припинення лікування, і небажаних явищ, що представляють особливий інтерес (AESI), були зведені в таблицю для кожної групи лікування. <u>Фармакокінетичний аналіз:</u> Мінімальні концентрації терифлуноміду в плазмі були підсумовані з використанням описової статистики.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики рандомізованої популяції були порівнянні між групами лікування. Досліджувана популяція складалася з європеоїдів (100,0%) із середнім віком 36,3 року. Більшість пацієнтів були жіночої статі (67,6%). Вихідні демографічні характеристики популяції безпеки були аналогічні рандомізованій популяції.
20. Результати ефективності	Не спостерігалося статистичної переваги у часі до втрати ефективності при порівнянні групи лікування терифлуномідом в дозі 7 мг і групи препарату Ребіф (p=0,5190), а також групи лікування терифлуномідом в дозі 14 мг і групи препарату Ребіф (p=0,5953). Розрахована сукупна частота втрати ефективності лікування в групі терифлуноміду в дозі 7 мг, групі терифлуноміду в дозі 14 мг і групі препарату Ребіф складала 25,7%, 24,3% і 29,8% через 24 тижні; 35,8%, 33,3% і 36,5% через 48 тижнів; і 58,8%, 41,1% і 44,4% через 96 тижнів відповідно. Частота остаточного припинення лікування була вищою у групі препарату Ребіф, ніж у будь-якій з груп терифлуноміду, а також вище у групі 14 мг, ніж у групі 7 мг. Однак частота рецидивів була нижчою в групі препарату Ребіф, ніж у групі терифлуноміду в дозі 14 мг, яка у свою чергу була нижчою, ніж у групі в дозі 7 мг. Скориговане залежно від лікування значення ARR було вищим у групі терифлуноміду у дозі 7 мг, ніж у групі препарату Ребіф: 0,410 проти 0,216 (p=0,0339). Значення ARR у групі терифлуноміду у дозі 14 мг достовірно не відрізнялося від ARR у групі препарату Ребіф: 0,259 для групи терифлуноміду у дозі 14 мг проти 0,216 для групи препарату Ребіф (p=0,5896). Пацієнти, які приймали препарат Ребіф, повідомляли про збільшення впливу втомлюваності, що не спостерігалося при застосуванні терифлуноміду в дозі 7 мг: середні (найменших квадратів) зміни від вихідного рівня до 48 тижня за шкалою впливу втомлюваності (FIS) становили 0,969 і 9,099 бала для груп терифлуноміду в дозі 7 мг і препарату Ребіф (позитивна зміна, для збільшення бала, що вказує на погіршення, p=0,0276) відповідно. Зміна в групі терифлуноміду в дозі 14 мг (4,096) була меншою, ніж у групі препарату Ребіф (p=0,1789).

	Пацієнти мали більшу задоволеність лікуванням у групах терифлуноміду, ніж у групі препарату Ребіф: середній (найменших квадратів) бал загальної задоволеності на 48-му тижні (більш високий бал, що вказує на кращу задоволеність) становив 68,292 (p=0,0239 у порівнянні з препаратом Ребіф), 68,818 (p=0,0162 у порівнянні з препаратом Ребіф) і 60,975 для 7 мг, 14 мг і Ребіф відповідно. Ця загальна задоволеність була пов'язана з більшою задоволеністю за кожним з параметрів, що використовуються в цьому інструменті (ефективність, побічний ефект та зручність).
21. Результати безпеки	Загальна частка пацієнтів з TEAE була аналогічною у групах лікування терифлуномідом та у групі препарату Ребіф: 93,6% у групі терифлуноміду у дозі 7 мг, 92,7% у групі терифлуноміду у дозі 14 мг та 96,0% у групі препарату Ребіф. Найбільш частими потенційно пов'язаними з терифлуномідом TEAE (частіше спостерігаються [PT ≥10% у будь-якій групі терифлуноміду та частіше порівняно з препаратом Ребіф]) були назофарингіт, діарея, алопеція, парестезії та болі в спині; тоді як найбільш частими TEAE, потенційно пов'язаними з препаратом Ребіф (PT ≥10% у групі препарату Ребіф та збільшення частоти порівняно з будь-якою з груп терифлуноміду), були головний біль, грипоподібні захворювання та підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ). Частка пацієнтів із серйозними небажаними явищами, що виникли під час лікування, становила 10,9% у групі терифлуноміду у дозі 7 мг, 5,5% у групі терифлуноміду у дозі 14 мг та 6,9% у групі препарату Ребіф. Найбільш частими СНЯ було підвищення рівня АЛТ: 2,7% (n=3) у групі терифлуноміду в дозі 7 мг, 0,9% (n=1) у групі терифлуноміду в дозі 14 мг і 1,0% (n=1) у групі препарату Ребіф. Менша кількість пацієнтів, які отримували терифлуномід, припинили лікування через TEAE порівняно з препаратом Ребіф: 8,2% у групі терифлуноміду в дозі 7 мг, 10,9% у групі терифлуноміду в дозі 14 мг і 21,8% у групі препарату Ребіф. Найчастішим видом TEAE, внаслідок чого остаточно припинялося лікування, було підвищення рівня АЛТ: 1,8% в групі

	терифлуноміду в дозі 7 мг, 3,6% в групі терифлуноміду в дозі 14 мг і 8,9% в групі препарату Ребіф. Частка пацієнтів з ТЕАЕ у вигляді будь-якого розладу з боку кісткового мозку була меншою в обох групах лікування терифлуномідом порівняно з препаратом Ребіф (4,5%, 5,5% і 10,9% у групі терифлуноміду в дозі 7 мг, терифлуноміду в дозі 14 мг і препарату Ребіф відповідно). Ці випадки були в основному у вигляді нейтропенії (1,8%, 3,6% і 5,9% у групі терифлуноміду в дозі 7 мг, терифлуноміду в дозі 14 мг і препарату Ребіф відповідно). У більшої частини пацієнтів при лікуванні терифлуномідом в дозі 14 мг і препаратом Ребіф показники лейкоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів виходили за межі норми. Зниження рівня лімфоцитів 2-го ступеня (≥0,5 - <0,8 гіга/л) частіше спостерігалося в групі лікування препаратом Ребіф, ніж в обох групах терифлуноміду. Частка пацієнтів з ТЕАЕ у такому класі систем органів, як інфекції та інвазії, становила 64,5% у групі терифлуноміду у дозі 7 мг, 49,1% у групі терифлуноміду у дозі 14 мг та 46,5% у групі препарату Ребіф. Однак відсоток пацієнтів із серйозними інфекціями або інвазіями був низьким і порівнянним у різних групах лікування (1,8%, 1,8% і 1,0% при застосуванні терифлуноміду в дозі 7 мг, терифлуноміду в дозі 14 мг і препарату Ребіф відповідно). Повідомлялося про один випадок підозри на первинну інфекцію туберкульозу через 2 тижні після останнього прийому терифлуноміду в дозі 14 мг. Підвищення рівня аланінамінотрансферази в двох випадках досягло перевищення верхньої межі норми (ВМН) у 8 разів, а у всіх інших випадках було нижче 6-кратної ВМН. Усі серйозні підвищення рівня АЛТ були безсимптомними і оборотними. Не спостерігалося випадків закону Хая (рівень АЛТ більше 3 х ВМН і рівень загального білірубіну в сироватці крові більше 2 х ВМН). У кількох випадках спостерігалося безсимптомне і оборотне підвищення активності панкреатичних ферментів (ліпази і амілази) легкої або помірної інтенсивності, але дещо частіше в групах, які отримували терифлуномід. У жодній з груп, які отримували терифлуномід, не було підтверджено

	жодного випадку аномалії підшлункової залози за допомогою комп'ютерної томографії/магнітно-резонансної томографії (МРТ). Зниження рівня сечової кислоти (гіпоурикемія) при значеннях PCSA (нижче 120 мкмоль/л) було частішим в обох групах терифлуноміду порівняно з препаратом Ребіф (18,2%, 16,4% і 3,0% для терифлуноміду в дозі 7 мг, терифлуноміду в дозі 14 мг і препарату Ребіф відповідно). Підвищення рівня сечової кислоти (гіперурикемія) при значеннях PCSA (вище 408 мкмоль/л) було частішим у групі лікування препаратом Ребіф порівняно з обома групами терифлуноміду. Зниження рівня фосфору нижче нижніх меж норми спостерігалося частіше у групах, які отримували 2 дози терифлуноміду, ніж у групі препарату Ребіф (терифлуномід 7 мг: 10,0%; терифлуномід 14 мг: 27,3%; Ребіф: 4,0%). Підвищення середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігалося на 48-му тижні і в кінцевій точці дослідження при застосуванні обох доз терифлуноміду порівняно з вихідним рівнем, але клінічно тяжких випадків індивідуального підвищення артеріального тиску зареєстровано не було. Ці зміни артеріального тиску з часом стабілізувалися або зменшилися. Частка пацієнтів зі зниженням маси тіла була дещо вищою у групах, які отримували терифлуномід, порівняно з групою препарату Ребіф з очевидною залежністю доза-ефект. Частка пацієнтів зі зниженням маси тіла на ≥5% порівняно з вихідним рівнем становила 32,7% у групі терифлуноміду у дозі 7 мг, 38,2% у групі терифлуноміду у дозі 14 мг та 22,8% у групі препарату Ребіф. Загалом це дослідження продемонструвало, що обидві дози терифлуноміду добре переносилися, і не було виявлено жодних нових або несподіваних сигналів безпеки. Фармакокінетичні результати: середнє значення (стандартне відхилення) мінімальної концентрації терифлуноміду в плазмі крові на 48-му тижні було 19,7 (14,9) мкг/мл для групи в дозі 7 мг і 65,8 (45,5) мкг/мл для групи в дозі 14 мг. Відповідні значення на момент закінчення лікування становили 22,3 (26,3) мкг/мл для групи в дозі 7 мг і 68,3 (52,6) мкг/мл для групи в дозі 14 мг.

22. Висновок (заключення)	Не спостерігалося статистичної переваги при порівнянні груп препарату Ребіф і терифлуноміду (7 мг і 14 мг) стосовно ризику втрати ефективності лікування (первинна комбінована кінцева точка дослідження). Частота остаточного припинення лікування була вищою у групі препарату Ребіф, ніж у будь-якій з груп терифлуноміду. Не було виявлено жодної різниці між терифлуномідом у дозі 14 мг і препаратом Ребіф щодо скоригованого значення показника ARR. Скориговане значення показника ARR було вищим у групі терифлуноміду в дозі 7 мг. Задоволеність лікуванням була вищою при застосуванні обох доз терифлуноміду, ніж при застосуванні препарату Ребіф. Обидві дози терифлуноміду добре переносилися, і в цьому дослідженні не було виявлено жодних нових або несподіваних сигналів безпеки.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35848623

(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

(П.І.Б.)

Clinical Trial Report #6

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A two-year, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of teriflunomide administered orally once daily in pediatric patients with relapsing forms of multiple sclerosis followed by an open-label extension (EFC11759 - Double-blind period). Protocol number: EFC11759
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 16 July 2014 (date of first signed informed consent form) Date last patient completed: 25 October 2019 (date of last patient last visit)
8. Countries where the clinical trial was conducted	57 active centers screened at least 1 patient in 22 countries worldwide (of which 54 centers randomized at least 1 patient in 21 countries).
9. Number of study participants	Planned: 165 Actual: 166 (randomized and treated)
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective of this study was to assess the effect of teriflunomide in comparison to placebo on disease activity as measured by time to first clinical relapse after randomization in children and adolescents 10 to 17 years of age with relapsing forms of multiple sclerosis. Secondary objectives were: - To assess the effect of teriflunomide in comparison to placebo on disease activity/progression measured by brain MRI and on cognitive function. - To evaluate the safety and tolerability of teriflunomide in comparison to placebo. - To evaluate the pharmacokinetics of teriflunomide.
11. Design of the clinical trial	Study EFC11759/TERIKIDS was a multicenter,

	randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The study consisted of a screening period (up to 4 weeks), followed by a double-blind treatment period (up to 96 weeks after randomization), and an open-label treatment period (for the remainder of 192 weeks after randomization). This CSR summarizes results of the double-blind treatment period.
12. Main inclusion criteria	10 to below 18 year-old patients with relapsing multiple sclerosis meeting the criteria of MS based on McDonald criteria 2010 and International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) criteria for pediatric MS, version of 2012 and had at least one relapse (or attack) in the 12 months preceding screening or at least two relapses (or attack) in the 24 months preceding screening.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide (HMR1726) and matching placebo Formulation: Matching film-coated tablets containing 3.5, 7, or 14 mg of teriflunomide and matching placebo tablets Route of administration: Oral
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Medications that are permitted during the study may be used as clinically indicated, at the physician's discretion. However, medication with a low therapeutic index such as digoxin should be carefully monitored. The following concomitant treatments are not permitted due to potential effects on the immune system: • Cladribine or mitoxantrone. • Azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate or mycophenylate. • Natalizumab. • Leflunomide. • Fingolimod. • Interferons. • Glatiramer acetate. • Dimethyl fumarate. • Alemtuzumab. • Intravenous immunoglobulins. • Attenuated live vaccines. The following concomitant treatments are not permitted during this study and for a minimum of 4 weeks prior to randomization: • Cholestyramine or activated charcoal, which

	accelerate elimination of teriflunomide (except during the elimination procedure). The above therapy exclusions are not exhaustive.
16. Efficacy evaluation criteria	Primary endpoint: time to first clinical relapse after randomization up to the end of double-blind treatment period. Endpoint for key sensitivity analysis: time to first confirmed clinical relapse or high MRI activity meeting protocol criteria. Secondary endpoints: • Proportion of clinical relapse-free patients at 24, 48, 72, and 96 weeks • MRI endpoints (based on central reading): Number of new/newly enlarged T2 lesions, number of Gadolinium (Gd)-enhancing T1 lesions, change in volume of T2 lesions, change in volume of T1 hypointense lesions, number of new hypointense T1 lesions, proportion of patients free of new or enlarged MRI T2 lesions at 48 weeks and 96 weeks, and percentage change of brain volume. The number of new/newly enlarged T2 lesions and the number of Gd-enhancing T1 lesions was considered the key secondary imaging endpoints. • Expanded Disability Status Scale (EDSS) score • Cognitive outcome measured by the symbol digit modalities test (SDMT) and Cognitive Battery Tests • Teriflunomide PK • Exploratory endpoint: proportion of disease-free patients.
17. Safety evaluation criteria	Safety: adverse events (AEs) including serious adverse events (SAEs) and other safety information, such as clinical laboratory data, ECG parameters, vital signs, body weight, height, and Tanner stage assessment. Pharmacokinetics: Teriflunomide plasma concentrations
18. Statistical methods	Efficacy analyses: The primary efficacy endpoint (time to first confirmed clinical relapse) was analyzed using a stratified log-rank test with time to first clinical relapse as the dependent variable, treatment group as a test variable, region, and baseline pubertal status as covariates. The first confirmed clinical relapse occurring from randomization (including relapses during the PK run-in phase) to the end of the randomized, placebo-controlled study

	treatment period, was included for analysis. Treatment effect as measured by the hazard ratio and its associated 95% confidence interval (CI) were estimated using a Cox's proportional-hazards model with robust variance estimation. Cox's model included factors for treatment group, region, baseline pubertal status, age at study entry, and number of relapses in the year prior to randomization. Statistical significance was claimed for the primary endpoint if the p-value for the 2-sided log-rank test was <0.05. Sensitivity analyses for the primary endpoint were performed using the similar log-rank test and Cox's proportional-hazards model. The proportion of patients who were clinical relapse free (no confirmed clinical relapse) at Weeks 24, 48, 72, and 96 was estimated based on Kaplan-Meier methods. The number of new or enlarged T2 lesions per MRI scan was analyzed using a negative binomial regression model with robust variance estimation. EDSS score and the change from baseline in EDSS score were summarized descriptively at each visit by treatment group. Cognitive outcome was measured by SDMT and Cognitive Battery Tests. SDMT was analyzed by MMRM model similar as done for volume of lesions and brain. The proportion of disease-free patients was summarized at Weeks 48 and 96 based on all patients having an MRI at these time points. Kaplan-Meier methods were used for estimation. Safety analyses: Safety analyses were essentially descriptive, presented by treatment group and performed in the safety population. PK analyses: Teriflunomide plasma concentrations were calculated by dose level for each visit or study assessment for teriflunomide-treated patients.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Demographic characteristics at baseline were generally well balanced between treatment groups. The mean age of the study population was 14.6 years (ranged from 10 to 17 years); 15.7% of patients were below 13 years; 6.0% of patients were prepubertal (Tanner Stage I). Most patients were female (66.9%). 70.5% of patients were Caucasian/White and 22.3% were Asian/Oriental. The mean body weight was 58.0 kg. 6.6% of patients had a body weight ≤40 kg. The mean body mass index (BMI) was 22.1 kg/m^2.
20. Efficacy results	Primary efficacy analyses:

	Teriflunomide reduced the risk of confirmed clinical relapse by 34.3% (HR: 0.66; 95% CI: 0.39 to 1.11, p=0.2949) compared to placebo in the double-blind period. The placebo group experienced the first confirmed clinical relapse after randomization earlier than the teriflunomide group; the median duration was 39.1 weeks versus 75.3 weeks, respectively. Although the primary efficacy endpoint did not reach statistical significance, the key sensitivity analysis showed that teriflunomide significantly reduced the combined risk of confirmed clinical relapse or high MRI activity by 43.4% (HR: 0.57; 95% CI: 0.37 to 0.87, p=0.041) compared to placebo in the double-blind period. The proportion of patients with either events was greater in the placebo group (68.4%) than in the teriflunomide group (49.5%) during the double-blind period. Results of the subgroup analyses of the primary efficacy endpoint were in favor of teriflunomide and consistent across most of the subgroups, except for the Black/other patient subgroup. This included the subgroup of patients with highly active disease at baseline in which a relative risk reduction of 68.1% with teriflunomide for confirmed clinical relapse was observed. <u>Secondary efficacy analyses:</u> Results of the 2 key secondary endpoints also showed beneficial effects of teriflunomide in the pediatric population consisting of a significant reduction in the risk of developing new or enlarged T2 lesions per MRI scan (RR: 0.45, 95% CI: 0.29, 0.71, p=0.0006) compared to placebo. The observed mean of new or enlarged T2 lesions was lower in the teriflunomide group (7.2 [SD: 9.3]) than in the placebo group (17.8 [SD: 26.3]). Teriflunomide also significantly reduced the risk of developing T1 Gd-enhancing lesions with a relative risk of 0.25 (95% CI: 0.13 to 0.51, p<0.0001) compared to placebo. Regarding the other MRI secondary endpoints, teriflunomide showed a statistically significant reduction of volume of T2 lesions at all timepoints. Teriflunomide also significantly reduced the number of new hypointense T1 lesions per MRI scan by 49% compared to placebo. A higher proportion of patients were free of new or enlarged T2 lesions at the different timepoints in the teriflunomide group compared to the placebo group.

	No statistical difference was observed between the teriflunomide and placebo groups on the volume of T1 hypointense lesion per scan or in the percentage change in brain volume during the double-blind period. No meaningful differences between groups were observed for cognitive tests. A higher proportion of patients were clinical relapse free at all timepoints after Week 12 in the teriflunomide group compared to the placebo group. At Week 96, 59.4% of teriflunomide patients and 45.5% placebo patients were free of clinical relapses.
21. Safety results	The cumulative duration of treatment exposure was 145.64 patient-years for the teriflunomide group and 56.53 patient-years for the placebo group. The proportion of patients with TEAEs was slightly higher in the teriflunomide group than in the placebo group (88.1% and 82.5%, respectively). The proportion of patients with treatment-emergent SAEs was similar across treatment groups (11.0% and 10.5%, respectively). TEAEs leading to permanent treatment discontinuation were more frequent in the teriflunomide group than in the placebo group (5.5% versus 0%, respectively). The most frequently reported TEAEs by primary SOC were: Infections and infestations (66.1% in the teriflunomide group and 45.6% in the placebo group), Nervous system disorders (33.9% and 33.3%), Gastrointestinal disorders (33.0% and 24.6%), Skin and subcutaneous tissue disorders (35.8% and 22.8 %), Investigations (24.8% and 14.0%), Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (18.3% and 15.8%), General disorders and administration site conditions (18.3% and 12.3%), Injury, poisoning and procedural complications (15.6% and 19.3%), Musculoskeletal and connective tissue disorders (15.6% and 8.8%), Psychiatric disorders (11% and 14%), Eye disorders (10.1% and 15.8%), and Reproductive system and breast disorders (3.7% and 10.5%). The following TEAEs at the PT level were reported more frequently in the teriflunomide group than in the placebo group (with a difference of ≥5%): nasopharyngitis (25.7% in the teriflunomide group and 8.8% in the placebo group), alopecia (21.1% and 12.3%), upper respiratory tract infection (21.1% and 10.5%), paraesthesia (11.0% and 1.8%), abdominal pain (11.0% and 1.8%), and blood creatine phosphokinase

	increased (5.5% and 0%). In contrast, the following TEAEs at the PT level were reported more frequently in the placebo group than in the teriflunomide group (with a difference of ≥5%): headache and insomnia. The most frequent treatment-emergent SAEs were syncope (2 patients [1.8%] in the teriflunomide group versus 1 patient [1.8%] in the placebo group), epilepsy (1 patient [0.9%] versus 1 patient 1.8%, respectively) and blood creatine phosphokinase increased (2 patients [1.8%] versus none, respectively). The other SAEs at PT level were reported by 1 patient each. There was one SAE of acute pancreatitis which led to treatment discontinuation in the teriflunomide group. In addition, 1 other case of acute pancreatitis and 1 case of hyperlipasaemia led to treatment discontinuation in the teriflunomide group. The proportion of patients with treatment-emergent AESI was similar in both groups for nausea, diarrhea, hepatic disorders, hemorrhages, peripheral neuropathy, convulsions and psychiatric disorders. A higher proportion of patients in the teriflunomide group as compared to placebo group reported infections and infestations (66.1% versus 45.6%), pulmonary disorders (63.3% versus 43.9%), alopecia (22.0% versus 12.3%), bone marrow disorders (7.3% versus 1.8%) and pancreatic disorders (3.7% versus 1.8%). Embolic and thrombotic events were reported in the teriflunomide group only (0.9%) and hypertension in the placebo group only (1.8%). No patients reported severe skin reactions, hypersensitivity, malignancy or cardiac arrhythmias. A slight decrease in neutrophils and lymphocytes was noted in the teriflunomide group up to Week 20 (changes from baseline to last on-treatment value of -0.76 and -0.18 x 109/L, respectively). The proportion of patients with low PCSA values for neutrophils and lymphocytes was higher in the teriflunomide group (9.2% and 3.7%, respectively) than in the placebo group (5.4% and 0%, respectively). A decrease in mean platelet count in the teriflunomide group was noted up to Week 8 (approximately -20 x 109/L platelets) with only 2 patients with platelet count <100 x 10^9/L. A slight increase in ALT was noted (mean change from baseline to last on-treatment value of 3.9 IU/L) with a higher proportion of patients reported ALT

	>1ULN in the teriflunomide group as compared to placebo group. There were 7 cases on teriflunomide treatment with ALT>2xULN or AST>3xULN. Two cases were reported as treatment-emergent SAEs and 3 as TEAEs; all events recovered. No patients experienced PCSAs that met the criteria of Hy's Law. No relevant changes over time were noted in pancreatic and metabolism parameters. A numerically higher proportion of patients with high creatine kinase abnormalities (≥3xULN) was observed in the teriflunomide group as compared to placebo group (8.3% versus 3.6%). Most of the elevated creatine kinase reported in the teriflunomide group could be explained by alternative etiology (exercise or trauma). A decrease in the teriflunomide group in mean uric acid level (around -77 µmol/L) and in blood phosphorus level (around -0.12 mmol/L) was observed from baseline to last on-treatment value. No other changes over time were noted in renal function parameters and electrolytes. A slight increase over time in the teriflunomide group was observed for SBP and DBP in supine position (mean SBP and DBP <4 mmHg). A slight decrease in body weight was observed from baseline to Week 24 in the teriflunomide group (mean of - 0.5 kg). Patient's height increased as expected in both groups. No clinically relevant differences between groups were observed for other vital signs, ECG parameters, TSH and Tanner stage.
22. Conclusion	Teriflunomide reduced the risk of clinical relapse by 34% relative to placebo, without reaching statistical significance (p = 0.29). The Terikids trial therefore did not meet its primary endpoint. However, in the pre-defined sensitivity analysis, teriflunomide achieved a statistically significant reduction in the combined risk of clinical relapse or high MRI activity by 43% relative to placebo (p = 0.04). Switching from double-blind study to open label treatment due to high MRI activity was more frequent than the anticipated overall, and more frequent and earlier in the placebo group than in the teriflunomide group (26% on placebo, 13% on teriflunomide). Results of the subgroup analyses of the primary efficacy endpoint were in favor of teriflunomide and consistent in most of the subgroups. Teriflunomide reduced the number of new and enlarging T2 lesions per scan by 55% (p=0.0006), and the number of Gadolinium-enhancing T1 lesions per scan by 75%

	(p<0.0001). The proportion of patients with at least 1 treatment-emergent SAE was similar in both groups (11.0% of patients in the teriflunomide group and 10.5 % of patients in the placebo). Six patients (5.5%) in the teriflunomide group and no patients in the placebo group reported TEAE leading to treatment discontinuation. TEAEs more commonly reported in the teriflunomide group as compared to the placebo group included infections, pulmonary disorders (nasopharyngitis and upper respiratory tract infection), alopecia/hair loss, abdominal pain, bone marrow disorders (neutropenia), pancreatic TEAEs, paraesthesia, transaminase increase and CPK increase. Overall, teriflunomide was well tolerated with a manageable safety profile.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

(full name)

Україна
м. Київ
Товариство з обмеженою відповідальністю
«САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 35648623

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування №6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дворічне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для оцінки ефективності, безпеки, переносимості та фармакокінетики терифлуноміду, що вводиться перорально один раз на день дітям з рецидивуючими формами розсіяного склерозу, з подальшим продовженням (EFC11759 - подвійний сліпий період). Номер протоколу: EFC11759
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 16 липня 2014 року (дата першої підписаної форми інформованої згоди) Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 25 жовтня 2019 року (дата останнього візиту останнього пацієнта)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	У 57 активних центрах був проведений скринінг принаймні 1 пацієнта в 22 країнах світу (з яких у 54 центрах був рандомізований принаймні 1 пацієнт в 21 країні).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 165 Фактична: 166 (рандомізовано і проліковано)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка впливу терифлуноміду порівняно з плацебо на активність захворювання шляхом вимірювання часу до першого клінічного рецидиву після рандомізації у дітей та підлітків віком від 10 до 17 років з рецидивуючими формами розсіяного склерозу. Вторинні цілі: - Оцінити вплив терифлуноміду в порівнянні з плацебо на активність/прогресування захворювання шляхом обстеження за допомогою МРТ головного мозку і на когнітивні функції.

	- Оцінити безпеку та переносимість терифлуноміду порівняно з плацебо. - Оцінити фармакокінетику терифлуноміду.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження EFC11759/TERIKIDS було багатоцентровим рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням у паралельних групах. Дослідження складалося з періоду скринінгу (до 4 тижнів), за яким слідував період подвійного сліпого лікування (до 96 тижнів після рандомізації) і період відкритого лікування (протягом решти 192 тижнів після рандомізації). У цьому звіті CSR підсумовуються результати періоду подвійного сліпого лікування.
12. Основні критерії включення	Пацієнти у віці від 10 до 18 років з рецидивуючим розсіяним склерозом, які відповідали критеріям розсіяного склерозу, заснованим на критеріях McDonald 2010 року і критеріях Міжнародної педіатричній дослідної групи з розсіяного склерозу (IPMSSG) для дитячого розсіяного склерозу версії 2012 року, і мали принаймні один рецидив (або напад) за 12 місяців, що передували скринінгу, або принаймні два рецидиви (або напади) протягом 24 місяців, що передували скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід (HMR1726) і відповідне плацебо Форма випуску: відповідні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять 3,5, 7 або 14 мг терифлуноміду, та відповідні таблетки плацебо. Спосіб застосування: Перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, дозволені під час дослідження, могли бути використані за клінічними показаннями на розсуд лікаря. Однак вимагався ретельний контроль застосування препаратів з низьким терапевтичним індексом, таких як дигоксин. Наступні супутні методи лікування не дозволені через потенційного впливу на імунну систему: • Кладрибін або мітоксантрон. • Азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, метотрексат або мікофенілат. • Наталізумаб. • Лефлуномід. • Фінголімод. • Інтерферони.

	• Глатирамеру ацетат. • Диметилфумарат. • Алемтузумаб. • Внутрішньовенне введення імуноглобулінів. • Ослаблені живі вакцини. Наступні супутні методи лікування не дозволені під час цього дослідження і як мінімум за 4 тижні до рандомізації: • Холестирамін або активоване вугілля, які прискорюють виведення терифлуноміду (за винятком випадків під час процедури виведення). Вищевказані винятки з терапії не є вичерпними.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна кінцева точка: час до першого клінічного рецидиву після рандомізації до кінця періоду подвійного сліпого лікування. Кінцева точка для ключового аналізу чутливості: час до першого підтвердженого клінічного рецидиву або висока активність МРТ, що відповідає критеріям протоколу. Вторинні кінцеві точки: • Частка пацієнтів без клінічних рецидивів через 24, 48, 72 і 96 тижнів. • Кінцеві точки МРТ (на основі центрального оцінювання): кількість нових/нещодавно збільшених уражень Т2, кількість уражень Т1, що підсилюються гадолінієм (Gd), зміна об'єму уражень Т2, зміна об'єму гіпоінтенсивних уражень Т1, кількість нових гіпоінтенсивних уражень Т1, частка пацієнтів без нових або збільшених уражень Т2 на МРТ на 48-му і 96-му тижнях і зміна об'єму мозку у відсотках. Кількість нових/нещодавно збільшених уражень Т2 і кількість уражень Т1, що підсилюються Gd, вважалися ключовими вторинними кінцевими точками візуалізації. • Оцінка за розширеною шкалою статусу інвалідності (EDSS). • Когнітивний результат, виміряний за допомогою тесту символьно-цифрових модальностей (SDMT) і серії когнітивних тестів. • ФК терифлуноміду. • Пошукова кінцева точка: частка пацієнтів без

	проявів захворювання.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: небажані явища (НЯ), включаючи серйозні небажані явища (СНЯ), та інша інформація про безпеку, така як клінічні лабораторні дані, параметри ЕКГ, життєво важливі показники, маса тіла, зріст і оцінка стадії за Tanner. Фармакокінетика: концентрація терифлуноміду в плазмі крові
18. Статистичні методи	Аналіз ефективності: Первинну кінцеву точку ефективності (час до першого підтвердженого клінічного рецидиву) аналізували з використанням стратифікованого логрангового критерію із зазначенням часу до першого клінічного рецидиву як залежної змінної, групи лікування як тестової змінної, регіону та вихідного пубертатного статусу як коваріат. Для аналізу був включений перший підтверджений клінічний рецидив, що стався з моменту рандомізації (включаючи рецидиви під час ФК-фази введення) до кінця періоду лікування в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні. Ефект лікування, виміряний відношенням ризиків і пов'язаним з ним 95% довірчим інтервалом (ДІ), оцінювався з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса зі стійким оцінюванням дисперсії. Модель Кокса включала фактори для групи лікування, регіону, вихідного пубертатного статусу, віку на момент введення у дослідження і кількості рецидивів за рік до рандомізації. Статистична значимість була заявлена для первинної кінцевої точки, якщо p-значення для 2-стороннього логрангового тесту становило <0, 05. Аналіз чутливості для первинної кінцевої точки був проведений з використанням аналогічного логрангового критерію та моделі пропорційних ризиків Кокса. Частка пацієнтів, у яких не було клінічних рецидивів (не було підтвердженого клінічного рецидиву) на 24, 48, 72 і 96 тижнях, оцінювалася на основі методів Каплана-Мейєра. Кількість нових або збільшених уражень Т2 на МРТ аналізували з використанням моделі негативної біноміальної регресії зі стійким оцінюванням дисперсії. Оцінка EDSS і зміна показника EDSS в порівнянні з вихідним рівнем були узагальнені описово при

	кожному візиті у групах лікування. Когнітивний результат вимірювався за допомогою SDMT і серії когнітивних тестів. SDMT аналізували за допомогою моделі MMRM, аналогічної тому, як було зроблено для об'єму уражень і головного мозку. Частка пацієнтів без проявів захворювання була підсумована на 48-му і 96-му тижнях на основі всіх пацієнтів, які пройшли МРТ в ці моменти часу. Для оцінки використовувалися методи Каплана-Мейєра. Аналіз безпеки: аналіз безпеки був в основному описовим, представлений за групами лікування і проведений в популяції безпеки. ФК-аналізи: концентрації терифлуноміду в плазмі розраховувалися залежно від рівня дози для кожного візиту або дослідницького оцінювання у пацієнтів, які отримували терифлуномід.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики на вихідному рівні, як правило, були добре збалансовані між групами лікування. Середній вік досліджуваної популяції становив 14,6 року (варіював від 10 до 17 років); 15,7% пацієнтів були молодші 13 років; 6,0% пацієнтів перебували у препубертатному періоді (I стадія за Tanner). Більшість пацієнтів були жіночої статі (66,9%). 70,5% пацієнтів були європеоїдами і 22,3% – монголоїдами. Середня маса тіла становила 58,0 кг. 6,6% пацієнтів мали масу тіла ≤40 кг. Середній індекс маси тіла (ІМТ) був 22,1 кг/м².
20. Результати ефективності	Первинний аналіз ефективності: Терифлуномід знижував ризик підтвердженого клінічного рецидиву на 34,3% (ВР: 0,66; 95% ДІ: 0,39-1,11, p=0,2949) порівняно з плацебо у подвійному сліпому дослідженні. У групі плацебо перший підтверджений клінічний рецидив після рандомізації стався раніше, ніж у групі терифлуноміду; медіана тривалості становила 39,1 тижня проти 75,3 тижня відповідно. Хоча первинна кінцева точка ефективності не досягла статистичної значущості, ключовий аналіз чутливості продемонстрував, що терифлуномід значно знижував сукупний ризик підтвердженого клінічного рецидиву або високої активності на МРТ на 43,4% (ВР: 0,57; 95% ДІ: 0,37-0,87, p=0,041) порівняно з плацебо в подвійному сліпому дослідженні. Частка пацієнтів з будь-яким з цих явищ була більшою у групі плацебо (68,4%), ніж у

	групі терифлуноміду (49,5%) протягом подвійного сліпого періоду. Результати підгрупового аналізу первинної кінцевої точки ефективності були на користь терифлуноміду і співпадали у більшості підгруп, за винятком підгрупи негроїдів/інших пацієнтів. Це включало підгрупу пацієнтів з високоактивним захворюванням на вихідному рівні, у яких спостерігалося відносне зниження ризику підтвердженого клінічного рецидиву на 68,1% при застосуванні терифлуноміду. <u>Вторинний аналіз ефективності:</u> Результати 2 ключових вторинних кінцевих точок також продемонстрували позитивний ефект терифлуноміду в педіатричній популяції, що полягає в значному зниженні ризику розвитку нових або збільшених уражень Т2 при МРТ-скануванні (ВР: 0,45, 95% ДІ: 0,29, 0,71, p=0,0006) в порівнянні з плацебо. Спостережуване середнє число нових або збільшених уражень Т2 було нижчим у групі терифлуноміду (7,2 [СВ: 9,3]), ніж у групі плацебо (17,8 [СВ: 26,3]). Терифлуномід також значно знижував ризик розвитку уражень Т1, що підсилюються Gd, з відносним ризиком 0,25 (95% ДІ: 0,13-0,51, p<0,0001) порівняно з плацебо. Що стосується інших вторинних кінцевих точок МРТ, терифлуномід продемонстрував статистично значуще зменшення об'єму уражень Т2 в усі моменти часу. Терифлуномід також значно зменшив кількість нових гіпоінтенсивних уражень Т1 на МРТ на 49% порівняно з плацебо. Більша частка пацієнтів не мала нових або збільшених уражень Т2 в різні моменти часу в групі терифлуноміду порівняно з групою плацебо. Не спостерігалося статистичної різниці між групами терифлуноміду та плацебо за об'ємом гіпоінтенсивного ураження Т1 на одне сканування або за відсотковою зміною об'єму мозку протягом подвійного сліпого періоду. Жодних значущих відмінностей між групами при проведенні когнітивних тестів виявлено не було. Більша частка пацієнтів не мала клінічних рецидивів у всі моменти часу після 12-го тижня у групі терифлуноміду порівняно з групою плацебо. На 96-му тижні у 59,4% пацієнтів групи терифлуноміду і 45,5% пацієнтів групи плацебо не

	було клінічних рецидивів.
21. Результати безпеки	Сукупна тривалість експозиції лікування становила 145,64 пацієнто-років у групі терифлуноміду та 56,53 пацієнто-років у групі плацебо. Частка пацієнтів з ТЕАЕ (НЯ, які виникли під час лікування) була дещо вищою у групі терифлуноміду, ніж у групі плацебо (88,1% та 82,5% відповідно). Частка пацієнтів зі СНЯ, які виникли під час лікування, була подібною у всіх групах лікування (11,0% і 10,5% відповідно). ТЕАЕ, що призводили до остаточного припинення лікування, були частішими у групі терифлуноміду, ніж у групі плацебо (5,5% проти 0% відповідно). Найчастішими ТЕАЕ, про які повідомлялося згідно з первинними класами систем органів, були наступні: інфекції та інвазії (66,1% у групі терифлуноміду і 45,6% у групі плацебо), розлади нервової системи (33,9% і 33,3%), шлунково-кишкові розлади (33,0% та 24,6%), розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини (35,8% і 22,8 %), відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень (24,8% і 14,0%), респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади (18,3% і 15,8%), системні розлади та ускладнення у місці введення (18,3% і 12,3%), травми, отруєння та ускладнення процедур (15,6% і 19,3%), розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини (15,6% і 8,8%), психічні розлади (11% і 14%), розлади з боку органів зору (10,1% і 15,8%), а також розлади з боку репродуктивної системи та молочної залози (3,7% та 10,5%). У групі терифлуноміду частіше, ніж у групі плацебо, відзначалися наступні ТЕАЕ на рівні РТ (термінів переважного використання) (з різницею ≥5%): назофарингіт (25,7% у групі терифлуноміду та 8,8% у групі плацебо), алопеція (21,1% та 12,3%), інфекції верхніх дихальних шляхів. (21,1% і 10,5%), парестезії (11,0% і 1,8%), болі в животі (11,0% і 1,8%) і підвищення рівня креатинфосфокінази крові (5,5% і 0%). Навпаки, у групі плацебо частіше, ніж у групі терифлуноміду, повідомлялося про наступні ТЕАЕ на рівні РТ (з різницею ≥5%): головний біль і безсоння. Найчастішими СНЯ, які виникли під час лікування, були непритомність (2 пацієнта [1,8%] в

	групі терифлуноміду проти 1 пацієнта [1,8%] в групі плацебо), епілепсія (1 пацієнт [0,9%] проти 1 пацієнта 1,8% відповідно) і підвищення рівня креатинфосфокінази крові (2 пацієнта [1,8%] проти жодного відповідно). Про інші СНЯ на рівні РТ повідомлялося у 1 пацієнта у кожній групі. У групі терифлуноміду був зареєстрований один випадок СНЯ у вигляді гострого панкреатиту, який призвів до припинення лікування. Крім того, 1 інший випадок гострого панкреатиту та 1 випадок гіперліпаземії призвели до припинення лікування у групі терифлуноміду. Частка пацієнтів з AESI (небажані явища, що представляють особливий інтерес), які виникли під час лікування, була однаковою в обох групах щодо нудоти, діареї, порушень функції печінки, крововиливів, периферичної невропатії, судом і психічних розладів. У більшої частки пацієнтів у групі терифлуноміду порівняно з групою плацебо повідомлялося про інфекції та інвазії (66,1% проти 45,6%), легеневі розлади (63,3% проти 43,9%), алопецію (22.0% проти 12.3%), розлади з боку кісткового мозку (7,3% проти 1,8%) та розлади з боку підшлункової залози (3,7% проти 1,8%). Емболічні та тромботичні явища були зареєстровані лише у групі терифлуноміду (0,9%), а артеріальна гіпертензія – лише у групі плацебо (1,8%). Тяжкі шкірні реакції, гіперчутливість, злоякісні новоутворення або порушення серцевого ритму у жодного пацієнта не спостерігалися. Невелике зниження кількості нейтрофілів і лімфоцитів спостерігалося в групі терифлуноміду до 20-го тижня (зміни від вихідного рівня до останнього значення під час лікування -0,76 і -0,18 × 10^9/л відповідно). Частка пацієнтів з низькими рівнями PCSA (потенційних клінічно значущих відхилень) для нейтрофілів і лімфоцитів була вищою у групі терифлуноміду (9,2% і 3,7% відповідно), ніж у групі плацебо (5,4% і 0% відповідно). Зниження середньої кількості тромбоцитів у групі терифлуноміду спостерігалося до 8-го тижня (приблизно -20 × 109/л тромбоцитів), і тільки у 2 пацієнтів кількість тромбоцитів була <100 × 10^9/ л. Спостерігалося незначне підвищення рівня АЛТ (середня зміна від вихідного до останнього значення під час лікування становила 3,9 МО/л), при цьому у

	більшої частки пацієнтів у групі терифлуноміду спостерігалося АЛТ >1 ВМН порівняно з групою плацебо. При лікуванні терифлуномідом спостерігалося 7 випадків з АЛТ >2 × ВМН або АСТ >3 × ВМН. Два випадки були зареєстровані як СНЯ, які виникли під час лікування, і 3 – як ТЕАЕ; всі явища нормалізувалися. У жодного пацієнта не спостерігалися PCSA, які відповідали б критеріям закону Хая. Жодних істотних змін у параметрах підшлункової залози і метаболізму не спостерігалося. У групі терифлуноміду була чисельно більша частка пацієнтів зі значними змінами рівня креатинкінази (≥3 × ВМН) порівняно з групою плацебо (8,3% проти 3,6%). Більшість випадків підвищеного рівня креатинкінази, про які повідомлялося в групі терифлуноміду, може бути пояснена альтернативною етіологією (фізичне навантаження або травма). У групі терифлуноміду спостерігалося зниження середнього рівня сечової кислоти (близько -77 мкмоль/л) і рівня фосфору в крові (близько -0,12 ммоль/л) від вихідного рівня до останнього значення під час лікування. Жодних інших змін в показниках функції нирок і електролітів з часом не спостерігалося. Невелике збільшення з часом в групі терифлуноміду спостерігалося для САД і ДАТ в положенні лежачи (для середнього САД і ДАТ <4 мм рт. ст.). Невелике зниження маси тіла спостерігалося від вихідного рівня до 24-го тижня в групі терифлуноміду (середнє значення - 0,5 кг). Зріст пацієнтів збільшувався відповідно до очікувань в обох групах. Не спостерігалося жодних клінічно значущих відмінностей між групами за іншими життєво важливими показниками, параметрами ЕКГ, ТТГ і стадією за Tanner.
22. Висновок (заключення)	Терифлуномід знижував ризик клінічного рецидиву на 34% порівняно з плацебо, не досягаючи статистичної значущості (p = 0,29). Таким чином, дослідження Terikids не досягло своєї первинної кінцевої точки. Проте, в попередньо визначеному аналізі чутливості терифлуномід досяг статистично значущого зниження сукупного ризику клінічного рецидиву або високої активності на МРТ на 43%

	порівняно з плацебо (p = 0,04). Перехід від подвійного сліпого дослідження до відкритого лікування через високу активність на МРТ був частішим, ніж очікувалося в цілому, і частішим і більш раннім у групі плацебо, ніж у групі терифлуноміду (26% у групі плацебо, 13% – терифлуноміду). Результати підгрупового аналізу первинної кінцевої точки ефективності були на користь терифлуноміду і співпадали у більшості підгруп. Терифлуномід зменшував кількість нових і збільшених уражень Т2 на одне сканування на 55% (p=0,0006), а кількість уражень Т1, що посилюються гадолінієм, на одне сканування на 75% (p<0,0001). Частка пацієнтів принаймні з 1 СНЯ, що виникло під час лікування, була подібною в обох групах (11,0% пацієнтів у групі терифлуноміду і 10,5% пацієнтів у групі плацебо). У 6 пацієнтів (5,5%) у групі терифлуноміду спостерігалися ТЕАЕ, що призвели до припинення лікування, а у жодного пацієнта у групі плацебо такого не спостерігалося. ТЕАЕ, про які частіше повідомлялося в групі терифлуноміду порівняно з групою плацебо, включали інфекції, легеневі розлади (назофарингіт та інфекції верхніх дихальних шляхів), алопецію/випадання волосся, болі в животі, розлади з боку кісткового мозку (нейтропенія), ТЕАЕ підшлункової залози, парестезії, підвищення рівня трансаміназ та КФК. Загалом терифлуномід добре переносився та мав контрольований профіль безпеки.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____ (підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ НІКОЛАЄВА С. Л.

_____ (П. І. Б.)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м. Київ
«САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 35848623

Clinical Trial Report #7

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Prospective, Single-Arm, Clinical-Setting Study to Describe Efficacy, Tolerability and Convenience of Teriflunomide Treatment Using Patient Reported Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients (LPS13567, TERI-PRO) Protocol number: LPS13567
6. Clinical trial phase	4
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 14 June 2013 Date last patient completed: 19 November 2015
8. Countries where the clinical trial was conducted	152 centers in 14 countries: Austria, Belgium, Canada, Chile, Finland, France, Germany, Greece, Italy, Norway, Spain, Sweden, United Kingdom and the United States
9. Number of study participants	Planned: 1000 Actual: randomized: 1001, treated: 1000
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to describe efficacy, tolerability and convenience of teriflunomide treatment through the evaluation of patient reported outcomes (PROs). The secondary objectives of this study were: • To describe disease progression using PRO. • To describe clinical outcomes (ie, treated relapses) in teriflunomide treated patients. • To describe the change in cognition in teriflunomide treated patients. • To describe safety of teriflunomide in patients treated (based on adverse event reporting). • To describe adherence and persistence to teriflunomide treatment. • To describe quality of life, activity and leisure over the period of teriflunomide treatment. • To compare patient determined disease steps (PDDS) and expanded disability status scale (EDSS) in assessing

	MS disease progression.
11. Design of the clinical trial	This was a multicenter, prospective, single-arm, clinical-setting study to describe efficacy, tolerability and convenience of teriflunomide treatment using PROs in RMS patients.
12. Main inclusion criteria	The study enrolled adult patients with RMS according to local labeling starting teriflunomide therapy who had signed a written informed consent.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide Formulation: Film-coated tablets Route(s) of administration: Oral Dose regimen: Teriflunomide tablet once daily; dose according to local labeling
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	A total of 88.1% (881) patients were treated with prior medications other than DMTs (disease modifying therapy) in the safety population. A total of 951 patients (95.1%) took at least one concomitant medication other than DMTs throughout the study treatment period.
16. Efficacy evaluation criteria	The primary endpoint was the assessment at 48 weeks of global satisfaction with teriflunomide treatment, measured by the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medicine (TSQM) version 1.4 score. The following were secondary endpoints: • Treatment satisfaction: evolution of TSQM scores in patients switching from another DMT, • Treatment satisfaction: evolution of TSQM scores in patients with no DMT in the previous 2 years before study entry, • Disease progression: evolution in the PDDS score, • Disease progression: evolution in the multiple sclerosis performance scale (MSPS) score, • Clinical outcomes: treated relapse, time to first treated relapse, • Change in cognition: evolution in the symbol digit modalities test (SDMT) score, • Adherence (ie, compliance) and persistence (ie, duration of exposure) to teriflunomide treatment over 48 weeks, • Quality of life: evolution in the multiple sclerosis international quality of life (MusiQoL) score and STERN leisure activity scale,

	• Evolution in the EDSS score and correlation with PDDS.
17. Safety evaluation criteria	Occurrence of adverse events (AEs) based on AE reporting at each visit; vital signs and physical examination and laboratory testing according to local labeling. Pharmacokinetics: Teriflunomide plasma concentrations were assessed when accelerated elimination procedure performed.
18. Statistical methods	The analyses were descriptive. All data were summarized into count of non-missing data, mean, standard deviation, minimum, maximum, median, Q1, Q3 for quantitative variables and count and percent for categorical data. 95% confidence intervals were provided when necessary. For PRO, effect size (ES) was also presented for each change, defined by the mean change from baseline divided by the standard deviation of the change and clinical significance was defined as per the ES limits set out by Cohen: <0.2, negligible; ≥0.2 to <0.5, small; ≥0.5 to ≤0.8, moderate; and >0.8, high.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The distribution of patients in the efficacy population at baseline was 75.6% females and 24.4% males (this distribution in the ROW was 75.4% and 24.6% and in the US was 75.8% and 24.2%, respectively). A total of 938 (93.8%) patients were of Caucasian/White race (98.9% in the ROW and 89.5% in the US, respectively). Mean age was 47.1 ± 11.0 years old, patients in the US were older than those in the ROW (mean age 50.6 vs 42.9 years, respectively)
20. Efficacy results	The primary efficacy variable was the assessment at 48 weeks of global satisfaction score, measured by the TSQM scale. After 48 weeks of treatment, high levels of patient treatment satisfaction with teriflunomide were seen in both US and ROW patients. In patients switching from other DMTs, significant improvements in patient treatment satisfaction with teriflunomide were reported early at Week 4 and sustained over the course of the study across all 4 domains (Global Satisfaction, Effectiveness, Side Effects and Convenience. TSQM scores in patients with no DMT in the previous 2 years were observed essentially with no change of clinical significance from week 4 to week 48 of for the global satisfaction, effectiveness, convenience of

	treatment, and for side-effects of treatment with teriflunomide. The increases in satisfaction on the Convenience domain were similar regardless of the reason for treatment with teriflunomide. Other secondary efficacy variables (disease progression, quality of life and cognition) were observed with being stable/no change at the end of the study (PDDS, MSPS, EDSS, MusiQoL, STERN and SDMT). A total of 142 (14.2%) patients reported at least one treated relapse during the study. The annualized rate was 0.200 relapses. A strong correlation was found between EDSS and PDDS at baseline and at week 48 using the Spearman rank's coefficient. Overall these treatment satisfaction (global satisfaction, effectiveness, side effects and convenience) results demonstrate the support for the use of teriflunomide for the treatment of relapsing-remitting MS. Patients remained stable throughout the study in disease progression, cognition and quality of life.
21. Safety results	During the study, TEAEs were reported in 823 (82.3%) patients. Four deaths, none were related to the IMP, were reported in the study (1 multiple sclerosis relapse, 1 myocardial infarction, 1 pneumonia, and 1 nonsmall cell lung cancer stage IV). Serious TEAEs were reported in 127 (12.7%) patients. The most frequent ones reported were multiple sclerosis relapse in 21 (2.1%) patients, alanine aminotransferase increased and hypertension each in 6 (0.6%) patients, urinary tract infection in 5 (0.5%) patients, and pneumonia and syncope each in 4 (0.4%) patients. A total of 30 (3.0%) patients reported at least one serious TEAE related to the IMP, alanine aminotransferase increased being the most frequent in 6 (0.6%) patients, followed by pneumonia, multiple sclerosis relapse and hypertension all in 3 (0.3%) patients, respectively. Overall, this study showed that teriflunomide was well tolerated and no new or unexpected safety signals were observed. The safety profile of teriflunomide is similar and comparable to the safety profile observed with other studies for teriflunomide.
22. Conclusion	Patients enrolled in the TERI-PRO study reported high levels of global treatment satisfaction (primary outcome) with teriflunomide at Week 48. Patients switching from

	other DMTs also reported improvements in treatment satisfaction at Week 48 (already seen at Week 4). Patient disability (measured by MSPS and PDDS) remained stable over the course of the study; PDDS scores correlated strongly with EDSS scores. Cognition (measured by SDMT) and Quality of Life (measured by the MusiQoL questionnaire) also remained stable over the course of the study. There were no new or unexpected safety findings. The safety profile of teriflunomide was consistent with that seen during the teriflunomide clinical development program. The study provided clinical knowledge of the benefits of teriflunomide from a patient perspective showing an improvement in efficacy, satisfaction and convenience and with a good safety profile. This study is a major approach to assess patient reported outcomes with novel oral MS medications and the study outcome enhances the therapeutic relevance of teriflunomide in MS.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

(full name)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Україна * м. Київ * Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35648623

Звіт про клінічне випробування №7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Проспективне одногрупове клінічне дослідження для визначення ефективності, переносимості та зручності застосування терифлуноміду з використанням результатів, повідомлених пацієнтами з рецидивуючим розсіяним склерозом (PPC) (LPS13567, TERI-PRO) Номер протоколу: LPS13567
6. Фаза клінічного випробування	4
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 14 червня 2013 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 19 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	152 центри в 14 країнах: Австрія, Бельгія, Канада, Чилі, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Італія, Норвегія, Іспанія, Швеція, Сполучене Королівство та Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1000 Фактична: рандомізовано: 1001, проліковано: 1000
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала в тому, щоб описати ефективність, переносимість і зручність лікування терифлуномідом за допомогою оцінки результатів, повідомлених пацієнтами (PRO). Вторинними цілями дослідження були наступні: • Описати прогресування захворювання за допомогою PRO. • Описати клінічні результати (тобто проліковані рецидиви) у пацієнтів, які отримували терифлуномід. • Описати зміну когнітивних функцій у пацієнтів, які отримували терифлуномід. • Описати безпеку терифлуноміду у пацієнтів, які отримували лікування (на основі повідомлень про небажані явища).

	• Описати повноту і постійність дотримання лікування терифлуномідом. • Описати якість життя, періоди активності і відпочинку протягом періоду лікування терифлуномідом. • Порівняти Шкалу стадій захворювання, визначених пацієнтом (PDDS), і Розширену шкалу статусу інвалідності (EDSS) при оцінці прогресування розсіяного склерозу.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове проспективне одногрупове клінічне дослідження з метою опису ефективності, переносимості та зручності лікування терифлуномідом з використанням PRO у пацієнтів з РРС.
12. Основні критерії включення	У дослідження були включені дорослі пацієнти з РРС відповідно до місцевої інструкції для медичного застосування, які починають терапію терифлуномідом та підписали письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід Форма випуску: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Спосіб введення: перорально Режим дозування: терифлуномід у таблетках один раз на день; доза відповідно до місцевої інструкції для медичного застосування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Загалом 88,1% (881) пацієнтів популяції безпеки раніше лікувалися препаратами, відмінними від DMT (препарати, що модифікують захворювання). Загалом 951 пацієнт (95,1%) приймали принаймні один супутній препарат, відмінний від DMT, протягом усього періоду лікування в дослідженні.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою була оцінка загальної задоволеності лікуванням теріфлуномідом через 48 тижнів, визначена за допомогою Опитувальника задоволеності лікуванням препаратом (TSQM) версії 1.4. Нижче наведені другорядні кінцеві точки: • Задоволеність лікуванням: динаміка показників TSQM у пацієнтів, які переходять з іншого DMT. • Задоволеність лікуванням: динаміка показників TSQM у пацієнтів без DMT за попередні 2 роки до

	початку дослідження. • Прогресування захворювання: динаміка оцінки PDDS. • Прогресування захворювання: динаміка показників за Шкалою ефективності лікування розсіяного склерозу (MSPS). • Клінічні результати: пролікований рецидив, час до першого пролікованого рецидиву. • Зміни когнітивних функцій: динаміка оцінки в Тесті символьно-цифрових модальностей (SDMT). • Повнота дотримання (тобто комплаєнс) і постійність дотримання (тобто тривалість експозиції) лікування терифлуномідом протягом 48 тижнів. • Якість життя: динаміка Міжнародної оцінки якості життя при розсіяному склерозі (MusiQoL) і шкали дозвільної активності STERN. • Динаміка оцінки EDSS і кореляція з PDDS.
17. Критерії оцінки безпеки	Виникнення небажаних явищ (НЯ) на основі звітів про НЯ при кожному візиті; показники життєдіяльності, фізикальний огляд і лабораторні дослідження відповідно до місцевої інструкції для медичного застосування. Фармакокінетика: концентрації терифлуноміду в плазмі крові оцінювали при виконанні процедури прискореної елімінації.
18. Статистичні методи	Аналізи носили описовий характер. Усі дані були зведені до непропущених даних, середнього значення, стандартного відхилення, мінімуму, максимуму, медіани, Q1, Q3 для кількісних змінних та кількості та відсотків для категорійних даних. У разі необхідності наводився 95% довірчий інтервал. Для PRO величина ефекту також наводилася для кожної зміни, що визначалося середньою зміною від вихідного рівня, поділеною на стандартне відхилення зміни, а клінічна значимість була визначена відповідно до меж величини ефекту за Cohen: <0,2, незначна; від ≥0,2 до <0,5, низька; ≥0,5 до ≤0,8 помірна; і >0,8 висока.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Розподіл пацієнтів в популяції ефективності на вихідному рівні: 75,6% жінок і 24,4% чоловіків (цей розподіл в усіх країнах крім США був 75,4% і 24,6%, а в США – 75,8% і 24,2% відповідно). Загалом 938 (93,8%) пацієнтів були європеоїдами (98,9% у Великобританії та 89,5% у США

	відповідно). Середній вік становив 47,1 ± 11,0 років, пацієнти в США були старшими, ніж в інших країнах (середній вік 50,6 проти 42,9 років відповідно).
20. Результати ефективності	Основною змінною ефективності була оцінка через 48 тижнів у глобальному показнику задоволеності, вимірюваному за шкалою TSQM. Після 48 тижнів лікування високий рівень задоволеності пацієнтів лікуванням терифлуномідом був відзначений як у пацієнтів з США, так і у пацієнтів з інших країн. У пацієнтів, що переходили з інших DMT, про значні поліпшення задоволеності пацієнтів лікуванням терифлуномідом повідомлялося на початку 4-го тижня, і це зберігалося протягом усього дослідження у всіх 4 областях (глобальна задоволеність, ефективність, побічні ефекти і зручність). Показники TSQM у пацієнтів, які не отримували DMT протягом попередніх 2 років, загалом не мали клінічно значущих змін з 4-го по 48-й тиждень щодо загальної задоволеності, ефективності, зручності лікування та побічних ефектів лікування терифлуномідом. Збільшення задоволеності в області зручності було однаковим незалежно від причини застосування терифлуноміду. Інші вторинні змінні ефективності (прогресування захворювання, якість життя та когнітивні функції) були стабільними/незмінними в кінці дослідження (PDDS, MSPS, EDSS, MusiQoL, STERN та SDMT). Загалом у 142 (14,2%) пацієнтів повідомлялося принаймні про один пролікований рецидив під час дослідження. Перерахований на рік показник був 0,2 рецидиву. Була виявлена сильна кореляція між EDSS та PDDS на вихідному рівні та на 48-му тижні з використанням рангового коефіцієнта Spearman. Загалом такі результати задоволеності лікуванням (глобальна задоволеність, ефективність, побічні ефекти та зручність) обґрунтовують застосування терифлуноміду для лікування рецидивуючого розсіяного склерозу. Стан пацієнтів залишався стабільним протягом усього дослідження щодо прогресування захворювання, когнітивних функцій та якості життя.
21. Результати безпеки	У ході дослідження TEAE (побічні реакції, що виникли під час лікування) були зареєстровані у 823

	(82,3%) пацієнтів. У дослідженні повідомлялося про чотири летальних випадки, жодний з яких не був пов'язаний з досліджуваним препаратом (1 рецидив розсіяного склерозу, 1 інфаркт міокарда, 1 пневмонія та 1 недрібноклітинний рак легенів IV стадії). Серйозні TEAE були зареєстровані у 127 (12, 7%) пацієнтів. Найчастішими з них були рецидив розсіяного склерозу у 21 (2,1%) пацієнта, підвищення рівня аланінамінотрансферази і артеріальна гіпертензія у 6 (0,6%) пацієнтів, інфекція сечовивідних шляхів у 5 (0,5%) пацієнтів, а також пневмонія і непритомність у 4 (0,4%) пацієнтів. Загалом у 30 (3,0%) пацієнтів повідомлялося принаймні про одну серйозну реакцію TEAE, пов'язану з досліджуваним препаратом, найчастішою реакцією було підвищення рівня аланінамінотрансферази у 6 (0,6%) пацієнтів, за яким слідували пневмонія, рецидив розсіяного склерозу та артеріальна гіпертензія, кожна реакція у 3 (0,3%) пацієнтів відповідно. Загалом це дослідження продемонструвало, що терифлуномід добре переносився і жодних нових або неочікуваних сигналів безпеки не спостерігалося. Профіль безпеки терифлуноміду подібний і порівнянний з профілем безпеки, що спостерігається в інших дослідженнях терифлуноміду.
22. Висновок (заключення)	Пацієнти, включені в дослідження TERI-PRO, повідомляли про високий рівень загальної задоволеності лікуванням (первинний результат) теріфлуномідом на 48-му тижні. Пацієнти, які переходили з інших DMT, також повідомляли про поліпшення задоволеності лікуванням на 48-му тижні (що спостерігалося вже на 4-му тижні). Інвалідність пацієнтів (вимірювана за допомогою MSPS та PDDS) залишалася стабільною протягом усього дослідження; бальна оцінка PDDS значно корелювала з бальною оцінкою EDSS. Когнітивні функції (вимірювані за допомогою SDMT) та якість життя (вимірювані за допомогою анкети MusiQoL) також залишалися стабільними протягом усього дослідження. Не було жодних нових або неочікуваних сигналів безпеки. Профіль безпеки терифлуноміду відповідав профілю, що спостерігався в ході програми клінічної розробки терифлуноміду.

	Дослідження надало клінічну інформацію про переваги терифлуноміду з точки зору пацієнта, демонструючи поліпшення ефективності, задоволеності та зручності, а також хороший профіль безпеки. Це дослідження відображає основний підхід до оцінки повідомлених пацієнтами результатів застосування нових пероральних препаратів для лікування розсіяного склерозу, і результати дослідження підвищують терапевтичну значимість терифлуноміду при розсіяному склерозі.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35648623

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Clinical Trial Report #8

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled studies PDY6045 and PDY6046 to document the safety of teriflunomide when added to treatment with interferon-β or glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis with relapses. Protocol No. LTS6047.
6. Clinical trial phase	Phase 2
7. Period of the clinical trial	From 17 October 2007 to 14 April 2010
8. Countries where the clinical trial was conducted	Austria, Canada, Germany, Italy, Spain, the United Kingdom, and the United State of America.
9. Number of study participants	Planned: maximum of 240 patients. Actual: randomized: 118 patients in PDY6045 and 86 patients in PDY6045 + LTS6047; 123 patients in PDY6046 and 96 patients in PDY6046 + LTS6047.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	**Primary:** To evaluate the long-term safety and tolerability of teriflunomide when added to treatment with interferon-β (IFN-β) or glatiramer acetate (GA) in patients with multiple sclerosis (MS) with relapses. **Secondary:** To evaluate the long-term effect on relapse rate, disability progression, and MRI variables. Optional pharmacogenomics testing aims at assessing the association between the main enzyme systems of teriflunomide metabolism and hepatic safety, and other potential associations between gene variations and clinical outcomes.
11. Design of the clinical trial	Randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel group study.
12. Main inclusion criteria	Multiple sclerosis patients who had completed the last study visit (Visit 14) at Week 24 of either Study PDY6045 or PDY6046, and who were still meeting eligibility criteria for receiving treatment in the previous study and who had signed an informed consent to extend their participation.

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide film coated tablets. Dose: 7 mg or 14 mg, once daily for 24 weeks. Administration: Oral.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo, matched film-coated tablets. Dose: 0 mg, once daily for 24 weeks. Administration: Oral.
15. Concomitant therapy	**PDY6045 + LTS6047** The treatment groups were similar with respect to concomitant medications/therapies, which were taken by 92.2% of patients. The most frequent concomitant medications were nervous system treatments, genito-urinary system and sex hormones treatments, dermatological treatments, and alimentary tract and metabolism treatments. Other concomitant medications were taken by <50% of patients. **PDY6046 + LTS6047** The treatment groups were similar with respect to concomitant medications/therapies, which were taken by 95.9% of patients. The most frequent concomitant medications were nervous system treatments, alimentary tract and metabolism treatments, genito-urinary system and sex hormones treatments, dermatological treatments, and musculo-skeletal system treatments. Other concomitant medications were taken by <50% of patients.
16. Efficacy evaluation criteria	**Efficacy:** Primary variable: The primary efficacy variable was the annualized relapse rate (ARR) defined as the number of confirmed relapses occurred during the study period per subject-year. Secondary variables: The secondary efficacy variables included - time to disability progression as assessed by the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), - fatigue impact scale (FIS) questionnaire, - brain magnetic resonance imaging (MRI) variables: burden of disease (BOD), number of enhanced T1 lesions, volume of post-gadolinium T1 hypointense lesions (black holes), total volume of enhanced T1 lesions, atrophy, average number of unique active lesions per scan, and Z4 composite score (exploratory variable), - IFN-β neutralizing antibodies (NAbs) plasma concentrations for patients from the PDY6045 study. **Pharmacokinetics (PK):** Teriflunomide plasma concentrations were assessed.
17. Safety evaluation criteria	Safety variables were defined as adverse events (AEs) reported by the patient or noted by the Investigator, standard hematology and clinical chemistry, urinalysis, blood pressure, pulse rate, body temperature, body weight, electrocardiogram (ECG), physical examinations, peripheral neuropathy, and pancreas abnormality.

18. Statistical methods	Three analysis populations were defined: Safety population (all randomized and treated), Efficacy population or intent-to-treat population, PK population. **Safety:** The safety evaluation was based on review of individual values and descriptive statistics. **Efficacy:** Analysis of primary efficacy variable: The unadjusted ARR was estimated from the total number of relapses divided by the sum of standardized study treatment durations. For exploratory analysis, the primary analysis for the annualized MS relapse rate was analyzed using a Poisson regression model with robust error variance to accommodate the potential over-dispersed data. The model included the total number of confirmed relapses with onset between randomization date and last dose date as response variable, the treatment group, and the region as covariates. The model also included the stratum (low/high IFN-β dose level) as an additional covariate for PDY6045 + LTS6047. Analyses of secondary efficacy variables: *Time to disability progression*: Kaplan-Meier estimates and curves of the cumulative incidence were used to access time to disability progression and the rate of disability progression patients at Week 24 and Week 48. For exploratory analysis, time to disability progression were analyzed using log-rank test with time to disability progression as the dependent variable, treatment group as test variable, and region as strata factor. The stratum (low/high IFN-β dose level) was included as an additional strata factor for PDY6045 + LTS6047. *EDSS and FIS*: Descriptive statistics were provided, showing the values at each visit and the change from baseline values to each visit using an observed cases (OC) method, as well as a last observation carried forward (LOCF) method at the final visit. *Analysis of MRI variables*: Descriptive analysis (number of patients, mean, standard deviation, minimum, maximum) of values and changes from baseline values at each visit, by treatment group, was provided for the quantitative MRI parameters using observed cases, as well as a LOCF method at the final visit. *Analysis of IFN-β NAbs*: Number and proportion of patients with IFN-β neutralizing antibody positive (for PDY6045 + LTS6047) were tabulated by visit and by treatment group. Pharmacodynamic-neutralizing antibodies relationship was investigated on efficacy parameters of relapse rate and MRI BOD variable. **Pharmacokinetics:** Plasma concentrations of teriflunomide were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	**PDY6045 + LTS6047** Baseline demographic characteristics for all exposed patients (regardless of entering the extension) were well balanced among treatment groups, except that more patients with an age ≥38 years were

	observed in the teriflunomide 7 mg group compared to the other 2 groups. The mean age of the study population was 40.1 years. The study population was primarily Caucasian (96.6%). As expected the majority of patients were female (69.8%). The baseline demographic characteristics for patients who entered the extension were similar to the overall exposed patients. **PDY6046 + LTS6047** Baseline demographic characteristics for all randomized and exposed patients (regardless of entering the extension) were well balanced among treatment groups, except that more patients with a BMI ≥30 were observed in the teriflunomide 14 mg group compared to the other 2 groups. The mean age of the study population was 41.4 years. The study population was primarily Caucasian (98.4%). As expected the majority of patients were female (78.9%). The baseline demographic characteristics for patients who entered the extension were similar to the overall exposed patients.
20. Efficacy results	**Efficacy results:** PDY6045 + LTS6047: During the 1-year treatment period, there were 20 patients with at least 1 relapse (8 in the placebo group, 7 in the 7 mg group, and 5 in the 14 mg group) corresponding to an adjusted ARR of 0.343 in the placebo, 0.231 in the 7 mg, and 0.144 in the 14 mg groups from the Poisson regression model. This represented a 32.6% relative decrease in the ARR at 7 mg and 57.9% relative decrease at 14 mg versus placebo. Over the 48-week treatment period there was a treatment effect in reducing the number of T1-Gd lesions per MRI scan with relative risk reduction compared to placebo of 84.6% at 7 mg ($p=0.0005$) and 82.8% at 14 mg ($p< 0.0001$) based on a Poisson regression model, although the study was not designed to formally demonstrate a treatment effect on brain MRI T1-Gd lesions. There was also a reduction of volume of T1-Gd lesions per scan over the 48-week treatment period in the teriflunomide groups compared to the placebo group (0.068 mL/scan in placebo, 0.019 mL/scan in 7 mg, and 0.020 mL/scan in 14 mg). This activity was also reflected by the proportion of patients free of T1-Gd lesions during the whole treatment period (55.3% in placebo, 69.4% in 7 mg, and 76.3% in 14 mg). PDY6046 + LTS6047: During the 1-year treatment period, there were 38 patients with at least 1 relapse (15 in the placebo group, 8 in the 7 mg group, and 15 in the 14 mg group) corresponding to an adjusted ARR of 0.420 in the placebo, 0.262 in the 7 mg, and 0.497 in the 14 mg groups from the Poisson regression model. This represented a 37.8% relative decrease in the ARR at 7 mg and 18.3% relative increase at 14 mg versus placebo. There was a numerically greater treatment effect in each teriflunomide group in reducing the average number and volume of T1-Gd lesions over the 48-week treatment period relative to placebo,

	although the study was not designed to formally demonstrate a treatment effect on brain MRI T1-Gd lesions. **Pharmacokinetic results:** PDY6045 + LTS6047: Mean (SD) trough plasma teriflunomide concentrations at the end of the extension study LTS6047 (Week 48 post first teriflunomide dosing) were 15.9 (8.9) µg/mL for the 7 mg dose group and 32.2 (23.6) µg/mL for the 14 mg dose of teriflunomide when added to IFN-β. PDY6046 + LTS6047: Mean (SD) trough plasma teriflunomide concentrations at the end of the extension study LTS6047 (Week 48 post first teriflunomide dosing) were 20.7 (12.6) µg/mL for the 7 mg dose group and 43.4 (34.2) µg/mL for the 14 mg dose of teriflunomide when added to GA.
21. Safety results	PDY6045 + LTS6047: Tolerability and safety of each dose of teriflunomide combined with IFN-β were acceptable and manageable during the 48-week study. Few patients experienced serious TEAEs or TEAEs leading to treatment discontinuation. The proportion of patients with ALT greater than 3-fold ULN was low and similar among treatment groups (placebo: 2, 7 mg: 1, and 14 mg: 3). However, the proportion of patients with reported TEAEs related to hepatic disorders was higher in the teriflunomide groups than in the placebo group. No case of concurrent increases in ALT >3-fold ULN and in total bilirubin >2-fold ULN was observed. The proportion of patients with TEAEs potentially related to immunosuppression (grouping all infections and hematological disorders) seemed to be higher in the 2 teriflunomide groups compared to the placebo group. The proportion of patients with occurrence of decreased neutrophils counts (<1 Giga/L) was higher in the 2 teriflunomide groups. None of these events led to study treatment discontinuation. There were no safety signals related to pulmonary disorders, psychiatric disorders, pancreatic disorders, peripheral neuropathy, hypersensitivity, and blood pressure. There were a few more cases of increased triglycerides (≥4.6 mmol/L, regardless of fasting status) in the 14 mg group compared to other groups and a weight decrease in the teriflunomide groups compared to the placebo group. The uric acid values decreased over time in both teriflunomide groups compared to the placebo group with no impact on renal function test parameters. PDY6046 + LTS6047: Tolerability and safety of each dose of teriflunomide combined with GA were acceptable and manageable during the 48-week study. Few patients experienced serious TEAEs or TEAEs leading to treatment discontinuation. The proportion of patients with ALT greater than 3-fold ULN was low and similar among treatment groups (placebo: 0, 7 mg: 0, and

	14 mg: 1). The proportion of patients with reported TEAEs related to hepatic disorder was generally balanced among groups. No case of concurrent increases in ALT >3-fold ULN and in total bilirubin >2-fold ULN was observed. The proportion of patients with a TEAEs potentially related to immunosuppression (grouping all infections and hematological disorders) was higher in the placebo group than in the 2 teriflunomide groups. The proportion of patients with occurrence of decreased neutrophil counts (<1 Giga/L) was slightly higher in the 2 teriflunomide groups. None of these events led to study treatment discontinuation. The proportion of patients experiencing a TEAE related to hypersensitivity was higher in the 2 teriflunomide groups compared to the placebo group. Four patients experienced a TEAE related to hypertension: none in the placebo, 2 in the 7 mg, and 2 in the 14 mg groups. The proportion of patients with hair loss (alopecia) TEAEs was dose-dependent with a higher frequency in both teriflunomide groups compared to the placebo group. There were no safety signals related to pulmonary disorders, psychiatric disorders, pancreatic disorders, and peripheral neuropathy. There were a few more cases of increased triglycerides (≥4.6 mmol/L, regardless of fasting status) in the 14 mg group compared to other groups. The uric acid values decreased over time in both teriflunomide groups compared to placebo group with no impact on renal function test parameters.
22. Conclusion	PDY6045 + LTS6047: In conclusion, addition of teriflunomide to a stable regimen of IFN-β significantly improved disease control beyond IFN-β alone, as evaluated by MRI activity, with manageable safety and tolerability over 48 weeks of treatment. PDY6046 + LTS6047: In conclusion, addition of teriflunomide to a stable regimen of GA improved disease control beyond GA alone, as evaluated by MRI activity, with manageable safety and tolerability over 48 weeks of treatment.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

«САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35643823

(signature)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ НІКОЛАЄВА С. Л.

(full name)

Звіт про клінічне випробування №8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Довгострокове продовження багатонаціональних подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень PDY6045 та PDY6046 для документування безпеки терифлуноміду при додаванні до лікування інтерфероном-β або глатирамеру ацетатом пацієнтів з розсіяним склерозом з рецидивами. Протокол № LTS6047.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 жовтня 2007 року по 14 квітня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Канада, Німеччина, Італія, Іспанія, Великобританія та США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: макимум 240 пацієнтів. Фактично: рандомізовано 118 пацієнтів у дослідженні PDY6045 та 86 пацієнтів у дослідженні PDY6045 + LTS6047; 123 пацієнти у дослідженні PDY6046 та 96 пацієнтів у дослідженні PDY6046 + LTS6047
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Основна мета** Оцінити довгострокову безпеку та переносимість терифлуноміду при додаванні до лікування інтерфероном-β (ІФН-β) або глатірамеру ацетатом (ГА) пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) з рецидивами. **Вторинна ціль:** оцінити довгостроковий вплив на частоту рецидивів, прогресування інвалідності та змінні магнітно-резонансної томографії (МРТ). Додаткове фармакогеномне дослідження спрямовано на оцінку зв'язку між основними ферментними системами метаболізму терифлуноміду та безпекою для печінки, а також інших потенційних зв'язків між генними варіаціями та клінічними результатами.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатонаціональне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з розсіяним склерозом, які завершили останній візит дослідження (Візит 14) на 24-му тижні або дослідження PDY6045, або дослідження

	PDY6046, які продовжують відповідати критеріям прийнятності для отримання лікування у попередньому дослідженні та які підписали інформовану згоду на продовження своєї участі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Доза: 7 мг або 14 мг один раз на добу протягом 24 тижнів. Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, відповідні таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Доза: 0 мг один раз на добу протягом 24 тижнів. Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	**PDY6045 + LTS6047** Групи лікування були подібними щодо застосування супутніх лікарських засобів/терапії, які приймали 92,2 % пацієнтів. Найчастіше застосованими супутніми лікарськими засобами були препарати для лікування нервової системи, сечостатевої системи та препарати статевих гормонів, дерматологічні засоби та препарати для лікування травного тракту і обміну речовин. Інші супутні лікарські засоби приймали < 50 % пацієнтів. **PDY6046 + LTS6047** Групи лікування були подібними щодо застосування супутніх лікарських засобів/терапії, які приймали 95,9 % пацієнтів. Найчастіше застосованими супутніми лікарськими засобами були препарати для лікування нервової системи, травного тракту і обміну речовин, сечостатевої системи та препарати статевих гормонів, дерматологічні засоби та препарати для лікування кістково-м'язової системи. Інші супутні лікарські засоби приймали < 50 % пацієнтів.
16. Критерії оцінки ефективності	**Ефективність** Первинна змінна: первинною змінною ефективності була річна частота рецидивів (annualized relapse rate, ARR), яка визначалася як кількість підтверджених рецидивів, що виникли протягом періоду дослідження на пацієнто-рік. Вторинні змінні. Вторинні змінні ефективності включали: - час до прогресування інвалідності, оцінений за розширеною шкалою статусу інвалідності Курцке (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS); - опитувальник Шкали впливу втомлюваності (Fatigue Impact Scale, FIS), - змінні магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку: тягар захворювання, кількість контрастних Т1-вогнищ ураження, об'єм постгадолінієвих гіпоінтенсивних Т1-вогнищ ураження («чорні діри»), загальний об'єм контрастних Т1-вогнищ ураження, атрофія, середня кількість унікальних активних вогнищ ураження на одне зображення та сумарний показник Z4 (дослідницька змінна), - концентрації нейтралізуючих антитіл (НАт) до ІФН-β у плазмі крові пацієнтів з дослідження PDY6045. **Фармакокінетика (ФК)**

	Оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки визначалися як ПЯ, про які повідомляв пацієнт або помічав дослідник, результати стандартного гематологічного та біохімічного дослідження, аналізу сечі, артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла, маса тіла, результати електрокардіограми (ЕКГ), фізикального обстеження, наявність периферичної нейропатії та патології підшлункової залози.
18. Статистичні методи	Було визначено три популяції пацієнтів для аналізу: популяція для оцінки безпеки (всі рандомізовані та проліковані учасники); популяція для оцінки ефективності, або популяція відповідно до запланованого лікування (intent-to-treat); популяція для оцінки ФК. **Безпека:** оцінка безпеки ґрунтувалася на аналізі індивідуальних значень і описовій статистиці. **Ефективність** Аналіз первинної змінної ефективності. Нескоригований показник ARR розраховували шляхом ділення загальної кількості рецидивів на суму стандартизованої тривалості досліджуваного лікування. Для дослідницького аналізу первинний аналіз річної частоти рецидивів РС був виконаний за допомогою моделі регресії Пуассона зі стійкою дисперсією похибок для врахування потенційних надмірно розсіяних даних. Модель включала загальну кількість підтверджених рецидивів із початком між датою рандомізації та датою прийому останньої дози як змінну відповіді, групу лікування та регіон як коваріати. Модель також включала страту (низький/високий рівень дози ІФН-β) як додаткову коваріату для дослідження PDY6045 + LTS6047. Аналіз вторинних змінних ефективності *Час до прогресування інвалідності*: оцінки Каплана – Мейєра та криві кумулятивної частоти були використані для визначення часу до прогресування інвалідності та частоти прогресування інвалідності пацієнтів на 24-му та 48-му тижнях лікування. Під час дослідницького аналізу час до прогресування інвалідності аналізували за допомогою лог-рангового тесту з часом до прогресування інвалідності як залежною змінною, групою лікування як тестовою змінною та регіоном як фактором страти. Страта (низький/високий рівень дози ІФН-β) була включена як додатковий фактор страти для дослідження PDY6045 + LTS6047. *EDSS та FIS*: були наведені описові статистичні дані, що показують значення при кожному візиті та зміну від вихідних значень до кожного візиту з використанням методу випадків, що спостерігаються (ОС), а також методу переносу даних останнього спостереження наперед (last observation carried forward, LOCF) під час заключного візиту. *Аналіз змінних МРТ*: для кількісних параметрів МРТ був проведений описовий аналіз (кількість пацієнтів, середнє значення, стандартне відхилення, мінімальне значення, максимальне значення) показників та змін від вихідних значень під час кожного візиту за групами лікування з використанням

	випадків, що спостерігаються, а також методу LOCF під час заключного візиту. *Аналіз НАт до ІФН-β*: кількість та частка пацієнтів з позитивним статусом нейтралізуючих антитіл до ІФН-β (для дослідження PDY6045 + LTS6047) були зведені в таблиці за візитами та групами лікування. Взаємозв`язок фармакодинаміки та НАт досліджувався за параметрами ефективності – частотою рецидивів та змінною МРТ тягар захворювання. **Фармакокінетика.** Значення концентрації терифлуноміду в плазмі крові були узагальнені за допомогою описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	**PDY6045 + LTS6047** Вихідні демографічні характеристики усіх пацієнтів, які отримали лікування (незалежно від участі у продовженні дослідження), були добре збалансовані між групами лікування, за винятком того, що більше пацієнтів віком ≥ 38 років спостерігалося в групі терифлуноміду 7 мг порівняно з іншими 2 групами. Середній вік досліджуваної популяції становив 40,1 року. Досліджувана популяція складалася переважно з представників європеоїдної раси (96,6 %). Як і очікувалося, більшість пацієнтів були жіночої статі (69,8 %). Вихідні демографічні характеристики пацієнтів, які взяли участь у продовженні дослідження, були подібними до таких серед загальної кількості пацієнтів, які отримали лікування. **PDY6046 + LTS6047** Вихідні демографічні характеристики усіх пацієнтів, які були рандомізовані та отримали лікування (незалежно від участі у продовженні дослідження), були добре збалансовані між групами лікування, за винятком того, що більше пацієнтів з індексом маси тіла ≥ 30 спостерігалося в групі терифлуноміду 14 мг порівняно з іншими 2 групами. Середній вік досліджуваної популяції становив 41,4 року. Досліджувана популяція складалася переважно з представників європеоїдної раси (98,4 %). Як і очікувалося, більшість пацієнтів були жіночої статі (78,9 %). Вихідні демографічні характеристики пацієнтів, які взяли участь у продовженні дослідження, були подібними до таких серед загальної кількості пацієнтів, які отримали лікування.
20. Результати ефективності	**Результати оцінки ефективності** PDY6045 + LTS6047: протягом 1 року лікування у 20 пацієнтів розвинувся принаймні 1 рецидив (8 у групі плацебо, 7 у групі терифлуноміду 7 мг та 5 у групі 14 мг), що відповідає скоригованому показнику ARR 0,343 у групі плацебо, 0,231 у групі терифлуноміду 7 мг та 0,144 у групі 14 мг за моделлю регресії Пуассона. Це означало відносне зниження ARR на 32,6 % у групі терифлуноміду 7 мг та відносне зниження на 57,9 % у групі терифлуноміду 14 мг порівняно з плацебо. Протягом 48-тижневого періоду лікування спостерігався ефект лікування у зменшенні кількості T1-Gd вогнищ ураження на МРТ зі зниженням відносного ризику порівняно з плацебо на 84,6 % при прийомі терифлуноміду 7 мг (p = 0,0005) та на 82,8 % при

	прийомі терифлуноміду 14 мг ($p < 0,0001$) за моделлю регресії Пуассона, хоча дослідження не було розроблене для формальної демонстрації впливу лікування на T1-Gd вогнища ураження на МРТ головного мозку. Також спостерігалося зменшення об'єму T1-Gd вогнищ ураження на одне зображення протягом 48-тижневого періоду лікування у групах застосування терифлуноміду порівняно з групою плацебо (0,068 мл/зображення у групі плацебо, 0,019 мл/зображення у групі 7 мг та 0,020 мл/зображення у групі 14 мг). Ця дія була також відображена часткою пацієнтів без T1-Gd вогнищ ураження протягом усього періоду лікування (55,3 % у групі плацебо, 69,4 % у групі терифлуноміду 7 мг та 76,3 % у групі 14 мг). PDY6046 + LTS6047: протягом 1 року лікування у 38 пацієнтів розвинувся принаймні 1 рецидив (15 у групі плацебо, 8 у групі терифлуноміду 7 мг і 15 у групі 14 мг), що відповідає скоригованому показнику ARR 0,420 у групі плацебо, 0,262 у групі терифлуноміду 7 мг і 0,497 у групі 14 мг за моделлю регресії Пуассона. Це означало відносне зниження ARR на 37,8 % у групі терифлуноміду 7 мг і відносне підвищення на 18,3 % у групі 14 мг порівняно з плацебо. У кожній групі терифлуноміду спостерігався чисельно більший ефект лікування щодо зменшення середньої кількості та об'єму T1-Gd вогнищ ураження протягом 48-тижневого періоду лікування порівняно з плацебо, хоча дослідження не було розроблено для формальної демонстрації впливу лікування на T1-Gd вогнища ураження на зображеннях МРТ головного мозку. **Результати щодо фармакокінетики**: PDY6045 + LTS6047: середні (СВ) мінімальні концентрації терифлуноміду в плазмі крові наприкінці дослідження LTS6047 (тиждень 48 після прийому першої дози терифлуноміду) становили 15,9 (8,9) мкг/мл у групі дозування 7 мг і 32,2 (23,6) мкг/мл у групі дозування 14 мг при додаванні терифлуноміду до ІФН-β. PDY6046 + LTS6047: середні (СВ) мінімальні концентрації терифлуноміду в плазмі крові наприкінці дослідження LTS6047 (тиждень 48 після прийому першої дози терифлуноміду) становили 20,7 (12,6) мкг/мл у групі дозування 7 мг і 43,4 (34,2) мкг/мл у групі дозування 14 мг при додаванні терифлуноміду до ГА.
21. Результати безпеки	PDY6045 + LTS6047: переносимість та безпека кожної дози терифлуноміду в комбінації з ІФН-β були прийнятними та керованими протягом 48-тижневого дослідження. У декількох пацієнтів спостерігалися серйозні побічні явища, що виникають під час лікування (TEAE) або TEAE, що призводили до припинення лікування.

	Частка пацієнтів з АЛТ у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН) була низькою і подібною між групами лікування (плацебо: 2, терифлуномід 7 мг: 1 і 14 мг: 3). Однак частка пацієнтів із зареєстрованими ТЕАЕ, пов'язаними з розладами печінки, була вищою у групах застосування терифлуноміду, ніж у групі плацебо. Випадків одночасного підвищення АЛТ > 3 ВМН і загального білірубіну > 2 ВМН не спостерігалося. Частка пацієнтів з ТЕАЕ, потенційно пов'язаними з імуносупресією (групування всіх інфекцій та гематологічних розладів), виявилася вищою у 2 групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо. Частка пацієнтів зі зменшенням кількості нейтрофілів ($< 1 \times 10^9$/л) була вищою у 2 групах терифлуноміду. Жодне з цих явищ не призвело до припинення досліджуваного лікування. Не спостерігалося сигналів щодо безпеки, пов'язаних з розладами з боку легень, психічними розладами, розладами з боку підшлункової залози, периферичною нейропатією, гіперчутливістю та артеріальним тиском. Спостерігалося дещо більше випадків підвищення рівня тригліцеридів (≥ 4,6 ммоль/л, незалежно від стану натще) у групі терифлуноміду 14 мг порівняно з іншими групами та зниження маси тіла у групах терифлуноміду порівняно з групою плацебо. Показники сечової кислоти з часом знижувалися в обох групах застосування терифлуноміду порівняно з групою плацебо без впливу на параметри функції нирок. PDY6046 + LTS6047: переносимість та безпека кожної дози терифлуноміду в комбінації з ГА були прийнятними та керованими протягом 48-тижневого дослідження. У декількох пацієнтів спостерігалися серйозні ТЕАЕ або ТЕАЕ, що призводили до припинення лікування. Частка пацієнтів з АЛТ у 3 рази вище ВМН, була низькою і подібною між групами лікування

	(плацебо: 0, терифлуномід 7 мг: 0 і 14 мг: 1). Частка пацієнтів із зареєстрованими ТЕАЕ, пов'язаними з розладами з боку печінки, була загалом збалансованою між групами. Випадків одночасного підвищення АЛТ > 3 ВМН і загального білірубіну > 2 ВМН не спостерігалося. Частка пацієнтів з ТЕАЕ, потенційно пов'язаними з імуносупресією (групування всіх інфекцій та гематологічних розладів), була вищою у групі плацебо, ніж у 2 групах застосування терифлуноміду. Частка пацієнтів, у яких спостерігалося зниження кількості нейтрофілів ($< 1 \times 10^9$/л), була дещо вищою у 2 групах застосування терифлуноміду. Жодне з цих явищ не призвело до припинення досліджуваного лікування. Частка пацієнтів, у яких спостерігалися ТЕАЕ, пов'язані з гіперчутливістю, була вищою у 2 групах застосування терифлуноміду порівняно з групою плацебо. У чотирьох пацієнтів спостерігалися ТЕАЕ, пов'язані з артеріальною гіпертензією: у жодного пацієнта в групі плацебо, у 2 у групі терифлуноміду 7 мг та у 2 у групі 14 мг. Частка пацієнтів з ТЕАЕ випадіння волосся (алопеція) була залежною від дози з вищою частотою в обох групах застосування терифлуноміду порівняно з групою плацебо. Сигналів щодо безпеки, пов'язаних з розладами з боку легень, психічними розладами, розладами з боку підшлункової залози та периферичною нейропатією, не відмічено. У групі терифлуноміду 14 мг спостерігалося дещо більше випадків підвищення рівня тригліцеридів (≥ 4,6 ммоль/л, незалежно від стану натще) порівняно з іншими групами. Показники сечової кислоти з часом знижувалися в обох групах застосування терифлуноміду порівняно з групою плацебо без впливу на параметри функції нирок.
22. Висновок (заключення)	PDY6045 + LTS6047

	Таким чином, додавання терифлуноміду до стабільної схеми лікування ІФН-β значно покращило контроль захворювання порівняно із застосуванням лише ІФН-β (що оцінено за активністю вогнищ на МРТ) з керованою безпекою та переносимістю протягом 48 тижнів лікування. PDY6046 + LTS6047 Таким чином, додавання терифлуноміду до стабільної схеми ГА покращило контроль захворювання порівняно із застосуванням лише ГА (що оцінено за активністю вогнищ на МРТ) з керованою безпекою та переносимістю протягом 48 тижнів лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35348623

(підпис)

(П.І.Б.)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Clinical Trial Report #9

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study EFC6049 (HMR1726D/3001) to document the safety of two doses of teriflunomide (7 and 14 mg) in patients with multiple sclerosis with relapses Protocol number: LTS6050
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 16 October 2006 Date last patient completed: 23 December 2015
8. Countries where the clinical trial was conducted	Multicenter study in 21 countries with a total of 116 sites: Austria, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Italy, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Russian Federation, Sweden, Switzerland, Turkey, Ukraine, the United Kingdom, and the United States of America.
9. Number of study participants	Planned: 1086 Actual: randomized: 742, treated: 740
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective: The primary objective was to document the long-term safety and tolerability of two doses of teriflunomide (7 and 14 mg) in multiple sclerosis (MS) patients with relapses. Secondary objective: The secondary objective was to document the long-term effect on disability progression (key secondary endpoint), annual relapse rate, and magnetic resonance imaging (MRI) variables.
11. Design of the clinical trial	This was an international, multi-center, parallel group, double-blind extension study of 2 fixed doses of teriflunomide (7 mg/day and 14 mg/day), maintaining the double-blind status of the treatment in the previous study (EFC6049/TEMSO). Patients with MS with relapses completing the double-blind placebo-controlled study of EFC6049/TEMSO were given the opportunity

	to be included in this long-term extension LTS6050 study and to receive teriflunomide treatment.
12. Main inclusion criteria	Multiple sclerosis patients, who had completed the last study visit (Visit 23) at Week 108 of the previous study (EFC6049/TEMSO), did not meet criteria for treatment withdrawal (same as in previous study EFC6049/TEMSO), and consented to continue on treatment in this extension study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Formulation: Teriflunomide film-coated tablets. Route(s) of administration: Oral Dose regimen: 7 mg or 14 mg, once daily for 288 weeks
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Of the 742 patients randomized in this study, approximately 90% of the patients in each treatment group took any type of prior medications. Of the 742 patients randomized, 651 patients (87.7%) were not treated with any MS medications within 2 years prior to first IP intake in EFC6049/TEMSO study. Among the 91 (12.3%) patients who had taken previous MS medications, the distributions of patients within each type of previous treatment was similar across the study treatment groups.
16. Efficacy evaluation criteria	Primary efficacy variable: The primary efficacy variable was time to (first) disability progression as assessed by the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), defined as at least a 1 point increase in the EDSS score if baseline (EFC6049/TEMSO) EDSS $\leq$5.5 or at least 0.5 point increase if baseline (EFC6049/TEMSO) EDSS >5.5, which was confirmed to be persistent for at least 12 weeks. Secondary efficacy variables: The secondary efficacy variables were proportion of patients free of disability progression, annualized MS relapse rate (ARR), time to first confirmed relapse, proportion of patients without confirmed relapse, magnetic resonance imaging (MRI) variables (burden of disease [BOD], total number and total volume of gadolinium [Gd]-enhancing T1-lesions per MRI scan, volume of hypointense post-Gd T1-lesion component [black holes], volume of T2-lesion component, atrophy, volume of white matter, volume of gray matter, and a composite Z4 score), change from baseline in EDSS score, Fatigue Impact Scale (FIS), and MS Functional Composite (MSFC) scores. Pharmacokinetics:

	Teriflunomide plasma concentrations were assessed.
17. Safety evaluation criteria	Safety variables were defined as adverse events (AEs) reported by the patient or noted by the Investigator, adverse events of special interest (AESI) or adverse events with prespecified monitoring (AEPM) (hepatic disorders, immunosuppression, pancreatic disorders, malignancy, hypersensitivity, alopecia, pulmonary disorders, hypertension, and peripheral neuropathy), standard clinical laboratory parameters, urinalysis, human immunodeficiency virus (HIV) tests, vital signs (blood pressure, heart rate, body temperature, and body weight), and physical examinations.
18. Statistical methods	Safety: The incidences of treatment-emergent adverse events (TEAEs), treatment-emergent serious AEs, TEAEs leading to permanent treatment discontinuation, and AESI/AEPM were tabulated within each treatment group. The on-treatment (treatment-emergent) period included both the "treatment period" (time from first dose to last dose of IP) and the "washout period" (1 day after the last dose/endpoint visit for laboratory and vital signs variables to 112 days after the last dose of IP). The summary statistics and the incidences of potentially clinically significant abnormalities (PCSAs) during the on-treatment period were presented by treatment group for laboratory and vital sign parameters. A summary of MRI and computerized tomography (CT) scan for pancreatic abnormalities and the tests for peripheral neuropathy were also presented. Efficacy: Primary efficacy analysis: The main analysis was time to disability progression sustained for at least 12 weeks (a supportive analysis was done using time to disability progression sustained for at least 24 weeks). Time to disability progression was analyzed using log-rank test. Secondary efficacy analyses: Estimates of the proportion of patients free of disability progression at selected time points were derived using Kaplan-Meier method. Pharmacokinetics: Plasma concentrations of teriflunomide were planned to be summarized by descriptive statistics, but only a listing of individual teriflunomide plasma concentrations is provided with no descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The baseline demographic characteristics of the randomized population were comparable across the

	treatment groups. The study population was primarily Caucasian/White (98.2%) with a median age of 39 years where 43.5% of patients in <38 years age group and with 56.5% of patients in ≥38 years age group. As expected, the majority of the patients were female (72.2%).
20. Efficacy results	The estimated percentage of patients with 12-week sustained disability progression at 10 years since the EFC6049/TEMSO randomization using the Kaplan-Meier method was 54.4%, 49.4%, 62.7%, and 47.3% in the placebo/7 mg, 7 mg/7 mg, placebo/14 mg, and 14 mg/14 mg groups, respectively. The risk of disability progression sustained for at least 12 weeks was numerically lower in the 7 mg/7 mg group compared to the placebo/7 mg group and lower in the 14 mg/14 mg group compared to the placebo/14 mg group. Both the 7 mg/7mg and 14 mg/14 mg groups had a similar risk of 12-week sustained disability progression during the cumulative observation of EFC6049 and LTS6050 studies.
21. Safety results	The overall incidence of TEAEs (7 mg: 92.2%; 14 mg: 92.2%), treatment-emergent SAEs (7 mg: 26.9%; 14 mg: 23.8%) and TEAEs leading to permanent treatment discontinuation (7 mg: 13.8%; 14 mg: 11.2%) was similar across treatment groups. Seven deaths (5 deaths [metastatic colon cancer, sudden cardiac arrest, unknown cause, malignant melanoma, and unknown cause] in the 7mg group and 2 deaths [acute cardiac failure and gastrointestinal hemorrhage]) in the 14mg treatment group) were reported in the study. The most commonly reported TEAEs were nasopharyngitis (7 mg: 27.4%; 14 mg: 30.8%), urinary tract infections (7 mg: 13.8%; 14 mg: 16.0%), influenza (7 mg: 15.10%; 14 mg: 16.0%), sinusitis (7 mg: 6.0%; 14 mg: 9.2%), upper respiratory tract infection (7 mg: 11.5%; 14 mg: 12.0%), bronchitis (7 mg: 7.3%; 14 mg: 9.8%), headache (7 mg: 16.4%; 14 mg: 17.1%), paraesthesia (7 mg: 8.4%; 14 mg: 10.1%), hypertension (7 mg: 8.4%; 14 mg: 13.4%), diarrhea (7 mg: 10.7%; 14 mg: 14.0%), nausea (7 mg: 7.8%; 14 mg: 10.9%), alopecia (7 mg: 6.0%; 14 mg: 6.7%), back pain (7 mg: 12.3%; 14 mg: 15.7%), pain in extremity (7 mg: 10.7%; 14 mg: 14.6%), arthralgia (7 mg: 12.8%; 14 mg: 10.4%), fatigue (7 mg: 14.1%; 14 mg: 12.0%), ALT increased (7 mg: 15.4%; 14 mg: 16.5%). Overall, this study showed that both doses of

	teriflunomide were well tolerated and no new or unexpected safety signals were identified. Teriflunomide was well tolerated for an extended period of time. The safety profile of teriflunomide is similar and comparable to the safety profile observed with other studies for teriflunomide.
22. Conclusion	Overall, this long-term extension study (LTS6050) with observation of around 10 years, showed that both doses of teriflunomide were well tolerated and no new or unexpected safety signals were identified. Teriflunomide was well tolerated for an extended period of time. The safety profile of teriflunomide is similar and comparable to the safety profile observed with other studies for teriflunomide. Disability remained stable in all treatment groups. Disability progression remained numerically lower in patients initially treated with teriflunomide as compared to patients initially on placebo, with no difference between the 7 mg and the 14 mg doses. Soon after the extension started, the annualized relapse rates and the gadolinium-enhancing T1 lesion counts fell in patients switching from placebo to teriflunomide, remaining low thereafter. Overall, the disease activity decreased in patients switching from placebo and remained low in patients continuing on teriflunomide up to 10 years.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

(full name)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування №9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Довгострокове продовження багатонаціонального подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження EFC6049 (HMR1726D/3001) для документування безпеки двох доз терифлуноміду (7 і 14 мг) у пацієнтів з розсіяним склерозом з рецидивами Номер протоколу: LTS6050
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 16 жовтня 2006 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 23 грудня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрове дослідження в 21 країні, загалом 116 центрів: Австрія, Канада, Чилі, Чеська Республіка, Данія, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Італія, Нідерланди, Норвегія, Польща, Португалія, Російська Федерація, Швеція, Швейцарія, Туреччина, Україна, Сполучене Королівство і Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1086 Фактична: рандомізовано: 742, проліковано: 740
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета: первинною метою було документування довгострокової безпеки та переносимості двох доз терифлуноміду (7 і 14 мг) у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) з рецидивами. Вторинна мета: вторинна мета полягала в тому, щоб задокументувати довгостроковий вплив на прогресування інвалідності (ключова вторинна кінцева точка), річну частоту рецидивів і змінні параметри магнітно-резонансної томографії (МРТ).
11. Дизайн клінічного випробування	Міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе розширене дослідження в паралельних групах із

	введенням 2 фіксованих доз терифлуноміду (7 мг/добу і 14 мг/добу) та зі збереженням подвійного сліпого статусу лікування з попереднього дослідження (EFC6049/TEMSO). Пацієнтам з розсіяним склерозом з рецидивами, які завершили подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження EFC6049/TEMSO, була надана можливість бути включеними в це довгострокове розширене дослідження LTS6050 і отримувати лікування терифлуномідом.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з розсіяним склерозом, які завершили останнє відвідування у дослідженні (візит 23) на 108-му тижні попереднього дослідження (EFC6049/TEMSO), не відповідали критеріям відміни лікування (таким самим, як і у попередньому дослідженні EFC6049/TEMSO) і погодилися продовжити лікування в цьому розширеному дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Форма випуску: терифлуномід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Спосіб введення: перорально Режим дозування: 7 мг або 14 мг один раз на день протягом 288 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	З 742 пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні, приблизно 90% пацієнтів у кожній групі лікування приймали будь-які попередні препарати. З 742 рандомізованих пацієнтів 651 пацієнт (87,7%) не отримували жодних препаратів для лікування розсіяного склерозу протягом 2 років до першого прийому досліджуваного препарату в дослідженні EFC6049/TEMSO. Серед 91 (12,3%) пацієнта, які раніше приймали препарати від розсіяного склерозу, розподіл пацієнтів за кожним типом попереднього лікування був однаковим у досліджуваних групах лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна змінна ефективності: первинною змінною ефективності був час до (першого) прогресування інвалідності, оцінений за Розширеною шкалою статусу інвалідності Kurtzke (EDSS), що визначалося як збільшення бала EDSS принаймні на 1 бал, якщо вихідна оцінка (EFC6049/TEMSO) EDSS ≤5,5, або принаймні на 0,5 бала, якщо вихідна оцінка

	(EFC6049/TEMSO) EDSS >5,5, та що тривало щонайменше 12 тижнів. Вторинні змінні ефективності: вторинними змінними ефективності були частка пацієнтів без прогресування інвалідності, перерахована на рік частота рецидивів розсіяного склерозу (ARR), час до першого підтвердженого рецидиву, частка пацієнтів без підтвердженого рецидиву, змінні параметри магнітно-резонансної томографії (МРТ) (тягар захворювання [BOD], загальна кількість і загальний об'єм посилених гадолінієм [Gd] уражень T1 на одне МРТ-сканування, об'єм гіпоінтенсивного компонента пост-Gd ураження T1 [чорні діри], об'єм компонента ураження T2, атрофія, об'єм білої речовини, об'єм сірої речовини і зведений бал Z4), зміна порівняно з вихідним рівнем в балах EDSS, в балах за Шкалою впливу втомлюваності (FIS) та в балах Функціональної композитної оцінки РС (MSFC). Фармакокінетика: Оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки були визначені як небажані явища (НЯ), повідомлені пацієнтом або зареєстровані дослідником, небажані явища, що представляють особливий інтерес (AESI), або небажані явища з попередньо визначеним моніторингом (AEPM) (розлади з боку печінки, імуносупресія, розлади з боку підшлункової залози, злоякісні новоутворення, гіперчутливість, алопеція, легеневі розлади, гіпертонія і периферична невропатія), стандартні клінічні лабораторні показники, аналіз сечі, тести на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, температура тіла і маса тіла) і фізикальні огляди.
18. Статистичні методи	Безпека: У кожній групі лікування були зведені в таблицю випадки небажаних явищ, що виникали при лікуванні (TEAE), серйозних TEAE, TEAE, що призводили до остаточного припинення лікування, а також AESI/AEPM. Період, що вважався періодом лікування, включав як сам період лікування (час від введення першої дози до введення останньої дози досліджуваного препарату), так і період вимивання (від 1-го дня після останньої дози/візиту кінцевої

	точки для визначення змінних лабораторних і життєво важливих показників до 112-го дня після введення останньої дози досліджуваного препарату). Зведена статистика і випадки потенційно клінічно значущих відхилень (PCSA) протягом періоду лікування були представлені за групами лікування для лабораторних показників і життєво важливих показників. Також були представлені результати МРТ і комп'ютерної томографії (КТ) на предмет патологічних змін підшлункової залози, а також тести для виявлення периферичної невропатії. Ефективність: Первинний аналіз ефективності: основним аналізом був час до прогресування інвалідності тривалістю щонайменше 12 тижнів (допоміжний аналіз проводився з використанням часу до прогресування інвалідності тривалістю щонайменше 24 тижнів). Час до прогресування інвалідності аналізували за допомогою логрангового критерію. Вторинний аналіз ефективності: частки пацієнтів без прогресування інвалідності в обрані моменти часу були визначені з використанням методу Каплана-Мейєра. Фармакокінетика: Концентрації терифлуноміду в плазмі планувалося підсумувати за допомогою описової статистики, але представлений тільки список окремих концентрацій терифлуноміду в плазмі без описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики рандомізованої популяції були порівнянні між групами лікування. Досліджувана популяція переважно складалася з європеоїдів (98,2%) із середнім віком 39 років, з яких 43,5% пацієнтів належали до вікової групи <38 років та 56,5% пацієнтів – до вікової групи ≥38 років. Як і очікувалося, більшість пацієнтів були жіночої статі (72,2%).
20. Результати ефективності	Розрахований відсоток пацієнтів з 12-тижневим стійким прогресуванням інвалідності через 10 років після рандомізації EFC6049/TEMSO з використанням методу Каплана-Мейєра склав 54,4%, 49,4%, 62,7% і 47,3% в групі плацебо/7 мг, 7 мг/7 мг, плацебо/14 мг і 14 мг/14 мг відповідно. Ризик прогресування інвалідності тривалістю щонайменше 12 тижнів був чисельно нижчим у групі 7 мг/7 мг порівняно з групою плацебо/7 мг і

	нижчим у групі 14 мг/14 мг порівняно з групою плацебо/14 мг. Обидві групи, які отримували 7 мг/7 мг і 14 мг/14 мг, мали однаковий ризик 12-тижневого прогресування інвалідності під час кумулятивного спостереження в дослідженнях EFC6049 і LTS6050.
21. Результати безпеки	Загальна частота TEAE (7 мг: 92,2%; 14 мг: 92,2%), серйозних TEAE (7 мг: 26,9%; 14 мг: 23,8%) і TEAE, що призводили до остаточного припинення лікування (7 мг: 13,8%; 14 мг: 11,2%), була однаковою у всіх групах лікування. У дослідженні було зареєстровано сім летальних випадків (5 випадків [метастатичний рак товстої кишки, раптова зупинка серця, невідома причина, злоякісна меланома і невідома причина] в групі 7 мг, і 2 випадки [гостра серцева недостатність і шлунково-кишкова кровотеча] в групі 14 мг). Найчастішими TEAE були назофарингіт (7 мг: 27,4%; 14 мг: 30,8%), інфекції сечовивідних шляхів (7 мг: 13,8%; 14 мг: 16,0%), грип (7 мг: 15,10%; 14 мг: 16,0%), синусит (7 мг: 6,0%; 14 мг: 9,2%), інфекції верхніх дихальних шляхів (7 мг: 11,5%; 14 мг: 12,0%), бронхіт (7 мг: 7,3%; 14 мг: 9,8%), головний біль (7 мг: 16,4%; 14 мг: 17,1%), парестезія (7 мг: 8,4%; 14 мг: 10,1%), гіпертензія (7 мг: 8,4%; 14 мг: 13,4%), діарея (7 мг: 10,7%; 14 мг: 14,0%), нудота (7 мг: 7,8%; 14 мг: 10,9%), алопеція (7 мг: 6,0%; 14 мг: 6,7%), біль у спині (7 мг: 12,3%; 14 мг: 15,7%), біль у кінцівках (7 мг: 10,7%; 14 мг: 14,6%), артралгія (7 мг: 12,8%; 14 мг: 10,4%), втомлюваність (7 мг: 14,1%; 14 мг: 12,0%), підвищення АЛТ (7 мг: 15,4%; 14 мг: 16,5%). Загалом це дослідження продемонструвало, що обидві дози терифлуноміду добре переносилися, і не було виявлено жодних нових або неочікуваних сигналів безпеки. Терифлуномід добре переносився протягом тривалого періоду часу. Профіль безпеки терифлуноміду подібний і порівнянний з профілем безпеки, що спостерігається в інших дослідженнях терифлуноміду.
22. Висновок (заключення)	Загалом це довгострокове розширене дослідження (LTS6050) зі спостереженням близько 10 років продемонструвало, що обидві дози терифлуноміду добре переносилися і жодних нових або неочікуваних сигналів безпеки виявлено не було.

	Терифлуномід добре переносився протягом тривалого періоду часу. Профіль безпеки терифлуноміду подібний і порівнянний з профілем безпеки, що спостерігається в інших дослідженнях терифлуноміду. Інвалідність залишалася стабільною у всіх групах лікування. Прогресування інвалідності залишалося чисельно нижчим у пацієнтів, які спочатку отримували терифлуномід, порівняно з пацієнтами, які спочатку отримували плацебо, без різниці між дозами 7 мг і 14 мг. Незабаром після початку продовження у пацієнтів, які переходили з плацебо на терифлуномід, знизилася перерахована на рік частота рецидивів і кількість посилених гадолінієм уражень Т1, що і після цього залишалося низьким. Загалом активність захворювання знизилася у пацієнтів, які перейшли з плацебо, і залишалася низькою у пацієнтів, які продовжували приймати терифлуномід до 10 років.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____ (підпис)

_____ (П.І.Б.)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35648823

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Clinical Trial Report #10

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with interferon-β in subjects with multiple sclerosis. Protocol No. PDY6045.
6. Clinical trial phase	Phase 2
7. Period of the clinical trial	From 24-May-2007 to 15-Jun-2009
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada, Germany, Italy, Spain, and the US.
9. Number of study participants	Planned: 120 patients (40 patients per treatment group). Actual: randomized and treated: 116 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	**Primary:** To estimate the tolerability and safety of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide administered once daily for 24 weeks, compared with placebo, by means of adverse event (AE) reports, physical examinations, laboratory evaluations, electrocardiograms (ECGs) and abdominal ultrasound of the pancreas in patients with multiple sclerosis who are concurrently on a stable dose of interferon-β (IFN-β). **Secondary:** - To estimate the effects of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with placebo, in combination with a stable dose of IFN-β on the total number of gadolinium enhancing lesions per T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan over the study period; - To estimate the effects of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with placebo, in combination with a stable dose of IFN-β on the burden of disease (defined as total volume of all lesions as measured by T2-weighted MRI scans); - To estimate relapse rate (defined as number of annualized relapses per year) of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with

	placebo, in combination with a stable dose of IFN-β and the proportion of patients who experience objective relapses during the study; - To estimate the effects of adding a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with placebo, to a stable dose of IFN-β on patient reported fatigue as measured by the fatigue impact scale (FIS); - To perform pharmacokinetic (PK) analyses of teriflunomide following 7 mg and 14 mg doses, in combination with a stable dose of IFN-β.
11. Design of the clinical trial	Randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel group study.
12. Main inclusion criteria	Males and females, aged 18 to 55 years, meeting McDonald's criteria for definite multiple sclerosis (MS) diagnosis and who are ambulatory (expanded disability status scale [EDSS] of less or equal to 5.5), on a stable dose of IFN-β for at least 26 weeks prior to the study screening visit and clinically stable for 4 weeks prior to randomization.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide film coated tablets. Dose: 7 g or 14 mg, once daily for 24 weeks. Administration: oral.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo, matched film-coated tablets. Dose: 0 mg, once daily for 24 weeks. Administration: oral.
15. Concomitant therapy	The treatment groups were similar with respect to concomitant medications/therapies, which were taken by 91.4% of patients. The most frequent concomitant medications were nervous system treatments (56.0%), genitor urinary system and sex hormones treatments (55.2%), and dermatological treatments (50.0%). Other concomitant medications were taken by <50% of patients. One patient in the 14 mg group took more than one dose of INF-β during the study treatment (Betaseron 0.25 mg in subcutaneous administration and one dose of Avonex 30 µg in intramuscular administration).
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy: The key efficacy variables were defined as the MRI variables: burden of disease (BOD) (total volume of abnormal brain tissue), other MRI variables (total number and total volume of gadolinium-enhancing T1-lesions, volume and change from baseline volume, and percentage change from baseline of hypointense post-gadolinium T1 lesion and of T2 lesion component), and annualized relapse rate (number of confirmed relapses per patient-year). The secondary efficacy variables were the FIS total score, the FIS 3 subscales (cognitive, physical, and social) scores, and the EDSS score. IFN-β neutralizing antibodies (NAb) plasma concentrations were assayed at screening (Week -4) and at the end of the treatment (Week 24).

	Pharmacokinetics: Teriflunomide plasma concentrations were assessed.
17. Safety evaluation criteria	Safety variables were defined as adverse events (AEs) reported by the patient or noted by the investigator, standard hematology and clinical chemistry, urinalysis, blood pressure, pulse rate, body temperature, body weight, electrocardiogram (ECG), physical examinations, peripheral neuropathy and pancreas abnormality.
18. Statistical methods	Three analysis populations were defined: Efficacy population or intent-to-treat population; Safety population; PK population. **Efficacy:** Analysis of MRI variables: Descriptive analysis (number of patients, mean, standard deviation [SD], minimum, maximum) of values and changes from baseline values at each visit, by treatment group, was provided for the quantitative MRI parameters using observed cases, as well as a last observation carried forward (LOCF) method at the final visit. Graphical presentations were used to illustrate trends over time. Patients free of gadolinium-enhancing (Gd-enhancing) T1-lesions were summarized by counts and percentages for each treatment group. For exploratory purposes, the following statistical tests were performed: the change from baseline in BOD was analyzed using a mixed-effect model with repeated measures (MMRM) approach on cubic root transformed volume data. The number of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan was compared between treatment groups using a Poisson model. The total volume of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan was analyzed using rank analysis of covariance due to the non-normality of the distribution. Analysis of MS relapse rate: the gross estimate of the annualized relapse rate (ARR) was also presented by each treatment group. The annualized MS relapse rate was analyzed by a Poisson regression model with robust error variance to accommodate the potential over-dispersed data. The proportion of patients free of relapse was summarized by count and percentage for each treatment group. Analyses of secondary efficacy variables: for the FIS and the EDSS, the values were analyzed descriptively. Analysis of IFN-β NAbs: IFN-β NAbs were summarized by number and proportion of patients with IFN-β NAb <20, and >640 titre by visit and by treatment group. **Safety**: The safety evaluation was based on review of individual values and descriptive statistics. **Pharmacokinetics**: Plasma concentrations of teriflunomide were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Baseline demographic characteristics were well balanced between treatment groups, except that more patients with an age ≥38 years were observed in the teriflunomide 7 mg group compared to the other two

	groups. The study population was primarily Caucasian (96.6%). As expected the majority of patients were female (69.8%). The mean age of the study population was 40.1 years.
20. Efficacy results	**Efficacy results** Although the study was not aiming to formally demonstrate a treatment effect on T1-Gd lesions, there was a dose effect in reducing the number and volume of T1-Gd lesions over the 24-week treatment period. Relative to placebo, a 54.6% and 81.3% reduction in the number of T1-Gd lesions was observed with teriflunomide 7 mg group and 14 mg group, respectively (all $p<0.001$ in the analysis using a Poisson model). This activity was also reflected by the proportion of patients free of T1-Gd lesions during the whole treatment period (placebo: 57.9%, 7 mg: 69.4%, and 14 mg: 81.6%). During the treatment period, there were 5 patients with a relapse in the placebo and 7 mg groups and 2 patients in the 14 mg group. By the end of the study treatment, the proportion of patients with negative NAb (NAb <20 Titre) increased in the two teriflunomide groups compared to baseline while no changes were observed in the placebo group. Due to the small sample size, no conclusion on the correlation between neutralizing antibody and efficacy could be made. **Pharmacokinetic results:** Mean (SD) trough plasma teriflunomide concentrations at Week 24 were 21.4 (16.0) µg/mL for the 7 mg dose group and 47.8 (25.4) µg/mL for the 14 mg dose group.
21. Safety results	Tolerance and safety of both dose combined with interferon were acceptable during the 24-week study (placebo: 85.4%, 7 mg: 89.2%, 14 mg: 84.2%), with a low and well balanced incidence of TEAE leading to treatment discontinuation (a single case in each group, including placebo). Around 90% of patients completed the 24-week treatment period (placebo: 92.7%, 7 mg: 89.2%, 14 mg: 94.7%). The proportion of patients with alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 upper limit of normal (ULN) was low and similar across treatment groups (with one treatment discontinuation in placebo and one in 14 mg group). However, the proportion of patients with reported TEAE of increased ALT was higher in the 14 mg group (28.9%) than in 7 mg (13.5%) and placebo (12.2%) groups. The incidence of potentially clinically significant abnormalities (PCSA) increase in liver function variables was not dose-dependent. Four patients presented with liver function PCSAs (2 in placebo and 2 in 14 mg groups) for aspartate aminotransferase, ALT, and alkaline phosphatase increased. No cases of concomitant increased in total bilirubin were observed. The proportion of patients with a TEAE potentially related to immunosuppression was slightly higher in the two teriflunomide groups compared to the placebo group; however there were no serious

	events or events leading to treatment discontinuation. Upper respiratory tract infections, mainly nasopharyngitis and sinusitis, appeared to be more frequent at 14 mg (23.7%) than placebo (14.6%) and 7 mg (10.8%). There was one report of neutropenia at 14 mg. The proportion of patients with occurrence of decreased WBC and neutrophils counts (PCSA) was higher in the two teriflunomide groups. None of these events was evocative of severe immunosuppression. No patient was withdrawn from the study for infection or bone marrow suppression. There were no safety concerns related to pulmonary disorders, psychiatric disorders, pancreatic disorders, peripheral neuropathy, hypersensitivity, blood pressure, and hair loss. There were a few more cases of increased triglycerides (≥4.6 mmol/L, regardless of fasting status) under 14 mg treatment and an apparently dose related weight decrease. The uric acid values decreased over time in both teriflunomide groups compared to placebo with no impact on renal function test parameters.
22. Conclusion	In this Phase 2 trial, addition of teriflunomide to stable-dosed IFN-β significantly improved disease control beyond IFN-β alone, as evaluated by MRI activity, with good safety and tolerability over 24 weeks of treatment.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

(full name)

«САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА»
ідентифікаційний код 25648623

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування №10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване багатонаціональне подвійне сліпе плацебо-контрольоване пілотне дослідження з паралельними групами для оцінки переносимості, безпеки, фармакокінетики та фармакодинамічних ефектів терифлуноміду протягом 24 тижнів при додаванні до лікування інтерфероном-β пацієнтів з розсіяним склерозом. Протокол № PDY6045.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 24 травня 2007 року по 15 червня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Німеччина, Італія, Іспанія та США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 120 пацієнтів (по 40 пацієнтів у кожній групі лікування). Фактично: рандомізовано та проліковано 116 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Основна мета** Оцінити переносимість і безпеку терифлуноміду при застосуванні дозами 7 мг та 14 мг один раз на добу протягом 24 тижнів порівняно з плацебо за повідомленнями про побічні явища (ПЯ), результатами фізикального обстеження, лабораторних досліджень, електрокардіограм (ЕКГ) та ультразвукового дослідження підшлункової залози пацієнтів із розсіяним склерозом (РС), які одночасно приймають стабільну дозу інтерферону-β (ІФН-β). **Вторинні цілі** - Оцінити вплив терифлуноміду дозою 7 мг і 14 мг порівняно з плацебо в комбінації зі стабільною дозою ІФН-β на загальну кількість контрастованих гадолінієм вогнищ ураження на Т-1 зважених зображеннях магнітно-резонансної томографії (МРТ) (Т1-вогнища ураження) протягом періоду дослідження; - оцінити вплив терифлуноміду дозою 7 мг і 14 мг порівняно з плацебо в комбінації зі стабільною дозою ІФН-β на тягар захворювання (визначений як загальний об'єм усіх вогнищ ураження на Т2-зважених зображеннях МРТ);

	- оцінити частоту рецидивів (визначену як кількість рецидивів на рік) при застосуванні терифлуноміду дозою 7 мг і 14 мг порівняно з плацебо в комбінації зі стабільною дозою ІФН-β та частку пацієнтів, у яких спостерігалися об'єктивні рецидиви під час дослідження; - оцінити вплив додавання терифлуноміду дозою 7 мг і 14 мг до стабільної дози ІФН-β порівняно з плацебо на втомлюваність пацієнта, визначену за шкалою впливу втомлюваності (Fatigue Impact Scale, FIS); - виконати популяційний фармакокінетичний (ФК) аналіз після застосування терифлуноміду дозою 7 мг і 14 мг у комбінації зі стабільною дозою ІФН-β.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатонаціональне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років, які відповідають критеріям МакДональда для встановлення точного діагнозу РС і є ходячими (менше або рівно 5,5 балів за розширеною шкалою інвалідизації [Expanded Disability Status Scale, EDSS]), які приймають стабільну дозу ІФН-β протягом щонайменше 26 тижнів до скринінгового візиту дослідження та мають ознаки клінічної стабільності протягом 4 тижнів до рандомізації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Доза: 7 мг або 14 мг один раз на добу протягом 24 тижнів. Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, відповідні таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Доза: 0 мг один раз на добу протягом 24 тижнів. Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	Групи лікування були подібними щодо застосування супутніх лікарських засобів/терапії, які приймали 91,4 % пацієнтів. Найчастіше застосованими супутніми лікарськими засобами були препарати для лікування нервової системи (56,0 %), сечостатевої системи та препарати статевих гормонів (55,2 %), а також дерматологічні засоби (50,0 %). Інші супутні лікарські засоби приймали < 50 % пацієнтів. Один пацієнт з групи терифлуноміду 14 мг отримував більше однієї дози ІФН-β під час досліджуваного лікування (Betaseron 0,25 мг підшкірно та Avonex 30 мкг внутрішньом'язево).
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: основні змінні ефективності визначали як змінні МРТ: тягар захворювання (загальний об'єм патологічної тканини головного мозку), інші змінні МРТ (загальна кількість і загальний об'єм контрастованих гадолінієм Т1-вогнищ ураження, об'єм і зміна об'єму від вихідного рівня та відсоткова зміна від вихідного рівня гіпоінтенсивного постгадолінієвого Т1-вогнища ураження

	та компонента Т2-вогнища ураження), а також річну частоту рецидивів (кількість підтверджених рецидивів на пацієнто-рік). Вторинними змінними ефективності були загальний показник за шкалою FIS, показники за трьома субшкалами FIS (когнітивною, фізичною та соціальною) та оцінка за шкалою EDSS. Концентрації нейтралізуючих антитіл (НАт) до ІФН-β у плазмі крові визначали під час скринінгу (тиждень -4) і наприкінці лікування (тиждень 24). Фармакокінетика. Оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки визначалися як ПЯ, про які повідомляв пацієнт або помічав дослідник, результати стандартного гематологічного та біохімічного дослідження, аналізу сечі, артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла, маса тіла, результати електрокардіограми (ЕКГ), фізикального обстеження, наявність периферичної нейропатії та патології підшлункової залози.
18. Статистичні методи	Було визначено три популяції пацієнтів для аналізу: популяція для оцінки ефективності, або популяція відповідно до запланованого лікування (intent-to-treat); популяція для оцінки безпеки; популяція для оцінки ФК. **Ефективність:** Аналіз змінних МРТ: описовий аналіз (кількість пацієнтів, середнє значення, стандартне відхилення [СВ], мінімальне значення, максимальне значення) показників і змін вихідних показників під час кожного візиту за групою лікування був проведений для кількісних параметрів МРТ з використанням випадків, що спостерігались, а також методу переносу даних останнього спостереження наперед (last observation carried forward, LOCF) під час останнього візиту. Для ілюстрації динаміки у часі використовували графічні зображення. Дані пацієнтів без контрастованих гадолінієм (Gd-контрастних) Т1-вогнищ ураження були узагальнені за кількістю та відсотками для кожної групи лікування. З дослідницькою метою було проведено такі статистичні тести. Зміну від вихідного рівня тягаря захворювання аналізували за допомогою моделі змішаного ефекту з повторними вимірюваннями (MMRM) за даними об'єму, перетвореними за кубічним коренем. Кількість Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення МРТ порівнювали між групами лікування за допомогою моделі Пуассона. Загальний об`єм Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення МРТ аналізували за допомогою рангового аналізу коваріації внаслідок ненормальності розподілу. Аналіз частоти рецидивів РС: загальна оцінка річної частоти рецидивів (ARR) також була представлена за кожною групою лікування. Річна частота рецидивів РС була проаналізована за допомогою моделі регресії Пуассона зі стійкою дисперсією похибок для врахування потенційних надмірно розсіяних даних.

	Частку пацієнтів без рецидиву підсумовували за кількістю та у відсотках для кожної групи лікування. Аналіз вторинних змінних ефективності: показники FIS та EDSS аналізували описово. Аналіз НАт до ІФН-β: НАт до ІФН-β були підсумовані за кількістю та часткою пацієнтів з титрами НАт до ІФН-β < 20 і > 640 за візитом і групами лікування. **Безпека.** Оцінка безпеки ґрунтувалася на аналізі індивідуальних значень і описовій статистиці. **Фармакокінетика.** Значення концентрації терифлуноміду в плазмі крові були узагальнені за допомогою описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики були добре збалансовані між групами лікування, за винятком того, що більше пацієнтів віком ≥ 38 років спостерігалося в групі терифлуноміду 7 мг порівняно з іншими 2 групами. Досліджувана популяція складалася переважно з представників європеоїдної раси (96,6 %). Як і очікувалося, більшість пацієнтів були жіночої статі (69,8 %). Середній вік досліджуваної популяції становив 40,1 року.
20. Результати ефективності	**Результати оцінки ефективності** Хоча дослідження не було розроблено для формальної демонстрації впливу лікування на T1-Gd вогнища ураження, спостерігався ефект дози у зменшенні кількості та об'єму T1-Gd вогнищ ураження протягом 24-тижневого періоду лікування. Порівняно з плацебо спостерігалося зменшення кількості T1-Gd вогнищ ураження на 54,6 % і 81,3 % у групах терифлуноміду 7 мг і 14 мг відповідно (при аналізі за допомогою моделі Пуассона всі заначення p < 0,001). Ця дія також була відображена часткою пацієнтів без T1-Gd вогнищ ураження протягом усього періоду лікування (плацебо: 57,9 %, терифлуномід 7 мг: 69,4 % і 14 мг: 81,6 %). Протягом періоду лікування виникли рецидиви у 5 пацієнтів у групах плацебо та терифлуноміду 7 мг і у 2 пацієнтів у групі 14 мг. Наприкінці досліджуваного лікування частка пацієнтів із негативним статусом НАт (титр НАт < 20) зросла у двох групах терифлуноміду порівняно з вихідним рівнем, тоді як у групі плацебо змін не спостерігалося. Через невеликий розмір вибірки неможливо було зробити висновок щодо кореляції між нейтралізуючими антитілами та ефективністю лікарського засобу. **Результати щодо фармакокінетики**: Середні (СВ) мінімальні концентрації терифлуноміду в плазмі крові на 24 тижні становили 21,4 (16,0) мкг/мл у групі дозування 7 мг і 47,8 (25,4) мкг/мл у групі дозування 14 мг.
21. Результати безпеки	Переносимість і безпека обох доз терифлуноміду в комбінації з інтерфероном були прийнятними протягом 24-тижневого дослідження (плацебо: 85,4 %, терифлуномід 7 мг: 89,2 %, 14 мг: 84,2 %), при низькій і добре

	збалансованій частоті побічних явищ, що виникають під час лікування [TEAE], які призводили до припинення лікування (по 1 випадку в кожній групі, включаючи, плацебо). Приблизно 90 % пацієнтів завершили 24-тижневий період лікування (плацебо: 92,7 %, терифлуномід 7 мг: 89,2 % і 14 мг: 94,7 %). Частка пацієнтів із показниками аланінамінотрансферази (АЛТ) у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН) була низькою та подібною в усіх групах лікування (один випадок припинення лікування в групі плацебо і один у групі терифлуноміду 14 мг). Однак, частка пацієнтів із зареєстрованими TEAE, пов'язаними із підвищенням АЛТ, була вище в групі терифлуноміду 14 мг (28,9 %), ніж в групах 7 мг (13,5 %) і плацебо (12,2 %). Підвищення частоти виникнення потенційно клінічно значущих відхилень (PCSA) показників функції печінки не залежало від дози. У чотирьох пацієнтів спостерігалися PCSA показників функції печінки (2 у групі плацебо та 2 у групі терифлуноміду 14 мг) щодо аспартатамінотрансферази, АЛТ та лужної фосфатази. Випадків супутнього підвищення загального білірубіну не спостерігалося. Частка пацієнтів із TEAE, потенційно пов'язаними з імуносупресією, була дещо вищою в двох групах застосування терифлуноміду порівняно з плацебо; однак не спостерігалося серйозних явищ або явищ, що призводять до припинення лікування. Інфекції верхніх дихальних шляхів, головним чином назофарингіт і синусит, частіше виникали у групі терифлуноміду 14 мг (23,7 %), ніж у групах плацебо (14,6 %) і 7 мг (10,8 %). Отримано одне повідомлення про нейтропенію у групі терифлуноміду 14 мг. Частка пацієнтів, у яких спостерігалося зменшення кількості лейкоцитів і нейтрофілів (PCSA), була вищою у двох групах застосування терифлуноміду. Жодне з цих явищ не свідчило про тяжку імуносупресію. Жоден

	пацієнт не був виключений з дослідження через інфекцію або мієлосупресію. Не спостерігалося буль-яких проблем з безпеки, пов'язаних з розладами з боку легень, психічними розладами, розладами з боку підшлункової залози, периферичною нейропатією, гіперчутливістю, артеріальним тиском та випадінням волосся. Спостерігалося кілька випадків підвищення рівня тригліцеридів (≥ 4,6 ммоль/л, незалежно від стану натще) при лікуванні терифлуномідом 14 мг та, очевидно, залежного від дози зниження маси тіла. Показники сечової кислоти з часом знизилися в обох групах застосування терифлуноміду порівняно з плацебо без впливу на досліджувані параметри функції нирок.
22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні фази 2 додавання терифлуноміду до стабільної дози ІФН-β значно покращило контроль захворювання порівняно із застосуванням лише ІФН-β (що оцінювали за активністю вогнищ при МРТ) з належною безпекою та переносимістю протягом 24 тижнів лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 35848623

Clinical Trial Report #11

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with glatiramer acetate in subjects with multiple sclerosis. Protocol No. PDY6046.
6. Clinical trial phase	Phase 2
7. Period of the clinical trial	From 17 April 2007 to 26 October 2009
8. Countries where the clinical trial was conducted	Austria, Canada, Germany, Italy, the UK, and the USA.
9. Number of study participants	Planned: 120 patients (40 patients per treatment group) Actual: randomized and treated: 123 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	**Primary:** To estimate the tolerability and safety of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide administered once daily for 24 weeks, compared with placebo, by means of adverse event (AE) reports, physical examinations, laboratory evaluations, electrocardiograms (ECGs), and abdominal ultrasound of the pancreas in subjects with multiple sclerosis (MS) who are concurrently on a stable dose of glatiramer acetate (GA). **Secondary:** - To estimate the effects of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with placebo, in combination with a stable dose of GA on the total number of gadolinium enhancing T1-lesions per magnetic resonance imaging (MRI) scan over the study period; - To estimate the effects of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with placebo, in combination with a stable dose of GA on the burden of disease (defined as total volume of all T2-lesions as measured by MRI scan); - To estimate relapse rate (defined as number of annualized relapses per year) of a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with

	placebo, in combination with a stable dose of GA and the proportion of subjects who experience objective relapses during the study; - To estimate the effects of adding a 7 mg and a 14 mg dose of teriflunomide, compared with placebo, to a stable dose of GA on subject reported fatigue as measured by the Fatigue Impact Scale (FIS); - To perform population pharmacokinetic (PK) analyses of teriflunomide following 7 mg and 14 mg doses, in combination with a stable dose of GA; - Optional pharmacogenomic substudy aimed at assessing the association between the main enzyme systems of teriflunomide metabolism and hepatic safety, and other potential associations between gene variations and clinical outcomes.
11. Design of the clinical trial	Randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel group study.
12. Main inclusion criteria	Males and females, aged 18 to 55 years, meeting McDonald's criteria for definite MS diagnosis and who are ambulatory (Expanded Disability Status Scale [EDSS] of less or equal to 5.5), on a stable dose of GA for at least 26 weeks prior to the study screening visit and clinically stable for 4 weeks prior to randomization.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide film coated tablets. Dose: 7 mg or 14 mg, once daily for 24 weeks. Administration: oral.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo, matched film-coated tablets. Dose: 0 mg, once daily for 24 weeks. Administration: oral.
15. Concomitant therapy	The treatment groups were similar with respect to concomitant medications/therapies, which were taken by 94.3% of patients. The most frequent concomitant medications were nervous system treatments (67.4%), alimentary tract and metabolism treatments (61.8%), genito-urinary system and sex hormones treatments (61.8%), and dermatological treatments (53.7%). Other concomitant medications were taken by <50% of patients.
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy: The key efficacy variables were defined as the MRI variables: total number and total volume of gadolinium enhancing T1-lesions, other MRI variables (burden of disease [BOD; total volume of abnormal brain tissue], volume and change from baseline volume, and percentage change from baseline of hypointense post-gadolinium T1 lesion and of T2 lesion component), and annualized relapse rate (number of confirmed relapses per patient-year). The secondary efficacy variables were the FIS total score, the FIS 3 subscales (cognitive, physical, and social) scores, and the EDSS score. Pharmacokinetics: Teriflunomide plasma concentrations were assessed.

17. Safety evaluation criteria	Safety variables were defined as AEs reported by the patient or noted by the Investigator, standard hematology and clinical chemistry, urinalysis, vital signs (blood pressure, pulse rate, body temperature, body weight), ECG, physical examination, peripheral neuropathy, and pancreas abnormality.
18. Statistical methods	Three analysis populations were defined: Efficacy population or intent-to-treat population; Safety population; PK population. **Efficacy:** Analysis of MRI variables: descriptive analysis (number of patients, mean, standard deviation [SD], minimum, maximum) of values and changes from baseline values at each visit, by treatment group, was provided for the quantitative MRI parameters using observed cases, as well as a last observation carried forward (LOCF) method at the final visit. Graphical presentations were used to illustrate trends over time. Patients free of gadolinium-enhancing (Gd-enhancing) T1-lesions were summarized by counts and percentages for each treatment group. For exploratory purposes, the following statistical tests were performed: The number of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan was compared between treatment groups using a Poisson model. The total volume of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan: an analysis using a permutation test, which does not depend on the underlying model assumption, was performed. To perform the permutation test, a Monte Carlo approach was used to select a random subset of the total number of permutations of the total volume of Gd-enhancing T1-lesions per MRI scan, holding the independent variables (baseline, region, and treatment group) fixed. Each permutation sample was analyzed using the ANCOVA model, adjusting for baseline volume of Gd-enhanced T1 lesions, treatment, and region. The p-value for the permutation test was then derived as the proportion of permutation samples with a more significant p-value than the observed p-value in the original sample. The change from baseline in BOD was analyzed using a mixed-effect model with repeated measures (MMRM) approach on cubic root transformed volume data. Analysis of MS relapse rate: the unadjusted estimate of the annualized relapse rate (ARR) was also presented by each treatment group. The annualized MS relapse rate was analyzed by a Poisson regression model with robust error variance to accommodate the potential over-dispersed data. The proportion of patients free of relapse was summarized by count and percentage for each treatment group. Analyses of secondary efficacy variables: for the FIS and the EDSS, the values were analyzed descriptively. **Safety**: The safety evaluation was based on review of individual values and descriptive statistics.

	Pharmacokinetics: Plasma concentrations of teriflunomide were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Baseline demographic characteristics were well balanced among treatment groups, except that more patients with a BMI ≥30 were observed in the 14 mg group compared to the other 2 groups. The study population was primarily Caucasian (98.4%). As expected the majority of patients were female (78.9%). The mean age of the study population was 41.4 years.
20. Efficacy results	**Efficacy results** There was a numerically dose effect in reducing the average number and volume of T1-Gd lesions over the 24-week treatment period relative to placebo, although the study was not designed to formally demonstrate a treatment effect on brain MRI T1-Gd lesions. The proportion of patients free of T1-Gd lesions during the treatment period was 73.2%, 61.0%, and 81.6% in the placebo, 7 mg, and 14 mg groups, respectively. The lower proportion of patients free of T1-Gd lesions in the 7 mg group than that in the placebo group was at least partially related to the lower proportion of patients free of T1-Gd lesions at baseline in the 7 mg group compared with the placebo group (71.4% for 7 mg versus 85.4% for placebo at baseline). During the treatment period, there were 9 patients with at least 1 relapse in the placebo group, 6 patients in the 7 mg group, and 12 patients in the 14 mg group. **Pharmacokinetic results:** Mean (SD) trough plasma teriflunomide concentrations at Week 24 were 23.4 (10.9) µg/mL for the 7 mg dose group and 47.0 (32.2) µg/mL for the 14 mg dose group.
21. Safety results	Tolerability and safety of both doses combined with GA were acceptable during the 24-week study (TEAE incidence rates: placebo: 78.0%, 7 mg: 83.3%, and 14 mg: 87.5%), with slightly more patients having a TEAE leading to treatment discontinuation in the 2 teriflunomide groups (placebo: 0, 7 mg: 3, and 14 mg: 4). The most frequently reported TEAEs in both teriflunomide dose groups with a trend for a dose effect were hair loss (MedDRA coded alopecia), diarrhea, and rash. Constipation, paresthesia, and leucopenia were more frequent at the highest dose tested. Around 90% of patients completed the 24-week treatment period (placebo: 95.1%, 7 mg: 88.1%, and 14 mg: 85.0%). The proportion of patients with alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 upper limit of normal (ULN) or TEAEs related to ALT increase was low and similar across treatment groups. No cases of concomitant increases in ALT >3 ULN and total bilirubin >2 ULN were observed. The proportions of patients with TEAEs potentially related to immunosupression were similar for the placebo (43.9%) and the 7 mg

	(42.9%) groups, with a slightly lower incidence in the 14 mg group (37.5%). The frequency of nasopharyngitis was higher in both teriflunomide groups than in the placebo group. There was 1 patient in the 7 mg group presenting with neutropenia, while in the 14 mg group 1 patient presented with leucopenia and 1 patient had both neutropenia and leucopenia. The number of patients with occurrence of decreased WBC and neutrophils counts (PCSAs) was slightly higher in the 2 teriflunomide groups. None of these events was serious or led to treatment discontinuation. No patient was withdrawn from the study for infection or bone marrow disorders. The proportion of patients with TEAEs potentially related to hypersensitivity was higher in the 14 mg group (20.0%) compared to the placebo (7.3%) and 7 mg (7.1%) groups, with a marked trend for a dose effect in all the skin disorders related to rash. For 1 patient in the 7 mg group, a moderate rash led to treatment discontinuation. The proportion of patients with hair loss TEAEs was significantly higher in the 14 mg group (17.5%) compared to the placebo group (2.4%), with a trend for a dose-effect relationship as compared to the 7 mg group (11.9%). There were 2 cases of hair loss reported in the 14 mg group leading to treatment discontinuation. Data related to pancreatic disorders, blood pressure increased, pulmonary disorders, peripheral neuropathy, and psychiatric disorders were unremarkable. The uric acid values decreased over time in both teriflunomide groups compared to placebo with no impact on renal function test parameters.
22. Conclusion	In this Phase 2 trial, addition of teriflunomide to stable-dosed GA improved disease control beyond GA alone, as evaluated by MRI activity, with manageable safety and tolerability over 24 weeks of treatment.

Applicant (Marketing Authorization Holder)



(signature)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.
(full name)

Звіт про клінічне випробування №11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження: ■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване багатонаціональне подвійне сліпе плацебо-контрольоване пілотне дослідження з паралельними групами для оцінки переносимості, безпеки, фармакокінетики та фармакодинамічних ефектів терифлуноміду протягом 24 тижнів при додаванні до лікування глатирамеру ацетатом пацієнтів з розсіяним склерозом. Протокол № PDY6046.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 квітня 2007 року по 26 жовтня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Канада, Німеччина, Італія, Великобританія та США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 120 пацієнтів (по 40 пацієнтів у кожній групі лікування). Фактично: рандомізовано та проліковано 123 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	**Основна мета** Оцінити переносимість і безпеку терифлуноміду при застосуванні дозами 7 мг та 14 мг один раз на добу протягом 24 тижнів порівняно з плацебо за повідомленнями про побічні явища (ПЯ), результатами фізикального обстеження, лабораторних досліджень, електрокардіограм (ЕКГ) та ультразвукового дослідження підшлункової залози пацієнтів із розсіяним склерозом (РС), які одночасно приймають стабільну дозу глатирамеру ацетату (ГА). **Вторинна ціль** - Оцінити вплив терифлуноміду дозами 7 мг і 14 мг порівняно з плацебо в комбінації зі стабільною дозою ГА на загальну кількість контрастованих гадолінієм вогнищ ураження на Т-1 зважених зображеннях магнітно-резонансної томографії (МРТ) (Т1-вогнища ураження) протягом періоду дослідження; - оцінити вплив терифлуноміду дозами 7 мг і 14 мг порівняно з плацебо в комбінації зі стабільною дозою ГА на тягар захворювання (визначений як загальний об'єм усіх вогнищ ураження, визначених на Т2-зважених зображеннях МРТ);

	- оцінити частоту рецидивів (визначену як кількість рецидивів на рік) при застосуванні терифлуноміду дозами 7 мг і 14 мг в комбінації зі стабільною дозою ГА порівняно з плацебо та частку пацієнтів, у яких спостерігалися об'єктивні рецидиви під час дослідження; - оцінити вплив додавання терифлуноміду дозами 7 мг і 14 мг до стабільної дози ГА порівняно з плацебо на втомлюваність пацієнта, визначену за шкалою впливу втомлюваності (Fatigue Impact Scale, FIS); - виконати популяційний фармакокінетичний (ФК) аналіз терифлуноміду після застосування дозами 7 мг і 14 мг у комбінації зі стабільною дозою ГА; - необов'язкове фармакогеномне додаткове дослідження спрямовано на оцінку зв'язку між основними ферментними системами метаболізму терифлуноміду та безпекою для печінки, а також інших потенційних зв'язків між генними варіаціями та клінічними результатами.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатонаціональне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років, які відповідають критеріям МакДональда для встановлення точного діагнозу РС і є ходячими (менше або рівно 5,5 балів за розширеною шкалою інвалідизації [Expanded Disability Status Scale, EDSS]), які приймають стабільну дозу ГА протягом щонайменше 26 тижнів до скринінгового візиту дослідження та мають ознаки клінічної стабільності протягом 4 тижнів до рандомізації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Доза: 7 мг або 14 мг один раз на добу протягом 24 тижнів. Спосіб застосування: перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, відповідні таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Доза: 0 мг один раз на добу протягом 24 тижнів. Спосіб застосування: перорально.
15. Супутня терапія	Групи лікування були подібними щодо застосування супутніх лікарських засобів/терапії, які приймали 94,3 % пацієнтів. Найчастіше застосованими супутніми лікарськими засобами були препарати для лікування нервової системи (67,4 %), травного тракту та обміну речовин (61,8 %), сечостатевої системи та препарати статевих гормонів (61,8 %), а також дерматологічні засоби (53,7 %). Інші супутні лікарські засоби приймали < 50 % пацієнтів.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: основні змінні ефективності визначали як змінні МРТ: загальна кількість і загальний об'єм контрастованих гадолінієм Т1-вогнищ ураження, інші змінні МРТ (тягар захворювання [загальний об'єм патологічної тканини мозку],

	об`єм і зміна об`єму від вихідного рівня, та відсоткова зміна від вихідного рівня гіпоінтенсивного постгадолінієвого Т1-вогнища ураження та компонента Т2-вогнища ураження), а також річна частота рецидивів (кількість підтверджених рецидивів на пацієнто-рік). Вторинними змінними ефективності були загальний показник за шкалою FIS, показники за трьома субшкалами FIS (когнітивною, фізичною та соціальною) та оцінка за шкалою EDSS. Фармакокінетика. Оцінювали концентрацію терифлуноміду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки визначалися як ПЯ, про які повідомляв пацієнт або помічав дослідник, результати стандартного гематологічного та біохімічного дослідження, аналізу сечі, життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла, маса тіла), результати ЕКГ, фізикального обстеження, наявність периферичної нейропатії та патології підшлункової залози.
18. Статистичні методи	Було визначено три популяції пацієнтів для аналізу: популяція для оцінки ефективності, або популяція відповідно до запланованого лікування (intent-to-treat); популяція для оцінки безпеки; популяція для оцінки ФК. **Ефективність:** Аналіз змінних МРТ: описовий аналіз (кількість пацієнтів, середнє значення, стандартне відхилення [СВ], мінімальне значення, максимальне значення) показників і змін показників від вихідного рівня під час кожного візиту за групою лікування був проведений для кількісних параметрів МРТ з використанням випадків, що спостерігались, а також методу переносу даних останнього спостереження наперед (last observation carried forward, LOCF) під час останнього візиту. Для ілюстрації динаміки у часі використовували графічні зображення. Дані пацієнтів без контрастованих гадолінієм (Gd-контрастних) Т1-вогнищ ураження були узагальнені за кількістю та відсотками для кожної групи лікування. З дослідницькою метою було проведено такі статистичні тести. Кількість Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення МРТ порівнювали між групами лікування за допомогою моделі Пуассона. Загальний об'єм Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення МРТ: було проведено аналіз із використанням пермутаційного тесту, що не залежить від основного припущення моделі. Для виконання пермутаційного тесту використовувався підхід Монте-Карло для вибору випадкової підмножини із загальної кількості перестановок загального об'єму Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження на одне зображення МРТ, зберігаючи незалежні змінні (вихідний рівень, регіон і група лікування) фіксованими. Кожен зразок перестановки аналізували за допомогою моделі ANCOVA з поправкою на вихідний об'єм Gd-контрастних Т1-вогнищ ураження, лікування та регіон. Значення p для пермутаційного тесту було отримано як частка

	зразків перестановки з більш значущим значенням p, ніж значення p, що спостерігалось у вихідній вибірці. Зміну від вихідного рівня тягаря захворювання аналізували за допомогою моделі змішаного ефекту з повторними вимірюваннями (MMRM) за даними об'єму, перетвореними за кубічним коренем. Аналіз частоти рецидивів РС: нескоригована оцінка річної частоти рецидивів (ARR) також була представлена за кожною групою лікування. Річна частота рецидивів РС була проаналізована за допомогою моделі регресії Пуассона зі стійкою дисперсією похибок для врахування потенційних надмірно розсіяних даних. Частку пацієнтів без рецидиву підсумовували за кількістю та у відсотках для кожної групи лікування. Аналіз вторинних змінних ефективності: показники FIS та EDSS аналізували описово. **Безпека.** Оцінка безпеки ґрунтувалася на аналізі індивідуальних значень і описовій статистиці. **Фармакокінетика.** Значення концентрації терифлуноміду в плазмі крові були узагальнені за допомогою описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики були добре збалансовані між групами лікування, за винятком того, що більше пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 спостерігалося в групі 14 мг порівняно з іншими 2 групами. Досліджувана популяція складалася переважно з представників європеоїдної раси (98,4 %). Як і очікувалося, більшість пацієнтів були жіночої статі (78,9 %). Середній вік досліджуваної популяції становив 41,4 року.
20. Результати ефективності	**Результати оцінки ефективності** Спостерігався чисельний ефект дози у зменшенні середньої кількості та об'єму T1-Gd вогнищ ураження протягом 24-тижневого періоду лікування порівняно з плацебо, хоча дослідження не було розроблено для формальної демонстрації впливу лікування на T1-Gd ураження головного мозку на МРТ. Частка пацієнтів без T1-Gd вогнищ ураження протягом періоду лікування становила 73,2 %, 61,0 % і 81,6 % у групах плацебо, 7 мг і 14 мг терифлуноміду відповідно. Менша частка пацієнтів без T1-Gd вогнищ ураження у групі 7 мг порівняно з групою плацебо була принаймні частково пов'язана з меншою вихідною часткою пацієнтів без T1-Gd вогнищ ураження в групі 7 мг порівняно з плацебо (71,4 % у групі терифлуноміду 7 мг проти 85,4 % у групі плацебо). Протягом періоду лікування принаймні 1 рецидив спостерігався у 9 пацієнтів у групі плацебо, 6 пацієнтів у групі терифлуноміду 7 мг і 12 пацієнтів у групі 14 мг. **Результати щодо фармакокінетики**: Середні (СВ) мінімальні концентрації терифлуноміду в плазмі крові на 24 тижні становили 23,4 (10,9) мкг/мл у групі дозування 7 мг і 47,0 (32,2) мкг/мл у групі дозування 14 мг.

21. Результати безпеки	Переносимість і безпека обох доз терифлуноміду в комбінації з ГА були прийнятними протягом 24-тижневого дослідження (частота побічних явищ, що виникають під час лікування [TEAE]: плацебо: 78,0 %, 7 мг: 83,3 % і 14 мг: 87,5 %), при цьому дещо більше пацієнтів мали TEAE, що призводило до припинення лікування у 2 групах застосування терифлуноміду (плацебо: 0, 7 мг: 3 та 14 мг: 4). TEAE, про які найчастіше повідомлялося в обох групах дозування терифлуноміду з тенденцією до залежності ефекту від дози, були випадіння волосся (код за MedDRA – алопеція), діарея та висип. Запор, парестезії та лейкопенія спостерігалися частіше у групі найвищої досліджуваної дози. Приблизно 90 % пацієнтів завершили 24-тижневий період лікування (плацебо: 95,1 %, терифлуномід 7 мг: 88,1 % і 14 мг: 85,0 %). Частка пацієнтів із показниками аланінамінотрансферази (АЛТ) у 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН) або TEAE, пов'язаними із підвищенням АЛТ, була низькою та подібною в усіх групах лікування. Випадків одночасного підвищення АЛТ > 3 ВМН і загального білірубіну > 2 ВМН не спостерігалося. Частки пацієнтів із TEAE, потенційно пов'язаними з імуносупресією, були подібними в групах плацебо (43,9 %) і терифлуноміду 7 мг (42,9 %), дещо менша частота спостерігалася в групі 14 мг (37,5 %). Частота виникнення назофарингіту була вищою в обох групах застосування терифлуноміду порівняно з групою плацебо. У 1 пацієнта в групі терифлуноміду 7 мг спостерігалася нейтропенія, а в групі 14 мг у 1 пацієнта спостерігалася лейкопенія і в 1 пацієнта – як нейтропенія, так і лейкопенія. Кількість пацієнтів зі зменшенням кількості лейкоцитів і нейтрофілів (потенційно клінічно значущі відхилення, PCSA) була дещо більшою у двох групах застосування терифлуноміду. Жодне з цих явищ не було серйозним та не призвело до

	припинення лікування. Жодного пацієнта не було виключено з дослідження через інфекцію або ролади з боку кісткового мозку. Частка пацієнтів із TEAE, потенційно пов'язаними з гіперчутливістю, була вищою в групі терифлуноміду 14 мг (20,0 %) порівняно з групами плацебо (7,3 %) і 7 мг (7,1 %) із помітною тенденцією до залежності від дози всіх порушень з боку шкіри, що супроводжуються висипом. Для 1 пацієнта в групі терифлуноміду 7 мг помірний висип став причиною припинення лікування. Частка пацієнтів із випадінням волосся була значно вищою в групі терифлуноміду 14 мг (17,5 %) порівняно з групою плацебо (2,4 %), залежність доза–ефект спостерігалася при порівнянні з групою 7 мг (11,9 %). У групі терифлуноміду 14 мг було зареєстровано 2 випадки випадіння волосся, що призвело до припинення лікування. Дані щодо розладів з боку підшлункової залози, підвищення артеріального тиску, розладів з боку легень, периферичної нейропатії та психічних розладів були незначними. Показники сечової кислоти з часом знизилися в обох групах застосування терифлуноміду порівняно з плацебо без впливу на досліджувані параметри функції нирок.
22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні фази 2 додавання терифлуноміду до стабільної дози ГА покращило контроль захворювання порівняно із застосуванням лише ГА (що оцінювали за активністю вогнищ при МРТ) з контрольованою безпекою та переносимістю протягом 24 тижнів лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

(ПІБ)

«САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 35648823
Україна
м. Київ
Товариство з обмеженою відповідальністю

Clinical Trial Report #12

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	AUBAGIO®
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	Opella Healthcare International SAS, France
4. Trials conducted:	■ yes □ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study to investigate the immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis on teriflunomide treatment and using a population of patients with multiple sclerosis as a reference (HMR1726 / PDY11684) Protocol number: PDY11684
6. Clinical trial phase	2
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 22 Sep 2011 Date last patient completed: 23 Jan 2012
8. Countries where the clinical trial was conducted	14 active sites in 5 countries: Austria, Canada, Germany, Russian Federation, and Ukraine.
9. Number of study participants	Planned: 120 Actual: 128
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary Objective: Assess the antibody response to influenza vaccine in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (patients with RMS) treated with teriflunomide and in a reference population of patients with RMS Secondary Objectives: - Assess the effect of teriflunomide on immunoglobulin levels - Assess the safety of influenza vaccination in patients with RMS treated with teriflunomide
11. Design of the clinical trial	This was a multicenter, multinational, single sequence study assessing 3 parallel groups on either teriflunomide 7 mg or teriflunomide14 mg or in a reference population of patients with RMS. The first 2 groups consisted of patients with RMS from studies LTS6048 (open label) and LTS6050 (blinded) treated with teriflunomide 7 mg or teriflunomide14 mg for at least 6 months at the time of inclusion in the current study. The third group consisted of patients with RMS treated with a stable

	dose of IFN-β-1 (Formulation: Rebif 22 mcg or Avonex or Rebif 44 mcg or Betaseron® (or Betaferon®), or Extavia or Genfaxone) for at least 6 months and was considered as the reference RMS population. The study did not include randomization to any treatment. The study consisted of a screening period of up to 21 days, where screening visit and Day 1 visit could have been combined, followed by influenza vaccination on Day 1 and antibody assessments at 28 (± 2) days post immunization. The patients were immunized (one administration by intramuscular or intra-dermal route) with A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2), and B/Brisbane/60/2008.
12. Main inclusion criteria	Patients between 18- 60 years old with RMS who were either treated at least 6 months with 7 mg or 14 mg teriflunomide in one of the studies LTS6048 or LTS6050 or who were treated with a stable dose of IFN-β-1 for at least 6 months.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Teriflunomide Formulation: Tablet Route(s) of administration: Oral Dose regimen: 7 mg or 14 mg, once daily
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Overall, the proportion of patients who had concomitant medications was comparable among the treatment groups. The following concomitant treatments were not permitted due to potential effects on the immune system for a minimum of 1 year before the screening: • Cladribine or mitoxantrone • Azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate or mycophenylate • Natalizumab (Tysabri®) • Leflunomide (ARAVA®) • Fingolimod Prior or concomitant use of intravenous immunoglobulins was not permitted within 3 months before study screening.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Pharmacodynamic:</u> <u>Primary endpoint:</u> The primary pharmacodynamic endpoint was the proportion of patients with influenza antibody titers ≥40 in each strain, 28 days post vaccination. The hemagglutination inhibition assay (HIA) was used for the detection of antiinfluenza antibodies. The HIAs

	were performed in accordance with standard procedures using the hemagglutinin antigens representing the strains of virus present in the influenza vaccine used. The HIA was performed using 2-fold dilution of the serum and the results were given as titers, meaning the highest dilution of the serum which achieved complete inhibition of hemagglutination. Secondary endpoints: • Proportions of patients with RMS with ≥2-fold increase in influenza antibody titers in each strain, 28 days post vaccination compared to prevaccination titers; • Proportions of patients with RMS with ≥4-fold increase in influenza antibody titers in each strain, 28 days post vaccination compared to prevaccination titers; • Geometric mean titers (GMT) and GMT ratio post/pre vaccination for each strain and each treatment group; • Immunoglobulin titers (IgM, IgG and IgA) at Day 1 and Day 28 and their change from baseline.
17. Safety evaluation criteria	Adverse event data were summarized by treatment group. Analysis of hematology data was performed at baseline and at end-of-study. Analysis of other clinical laboratory data and vital signs were performed at baseline.
18. Statistical methods	Pharmacodynamic analysis: *Primary analysis* For each treatment group and strain, the proportion of patients with influenza antibody titers ≥40, at 28 days post vaccination was summarized along with the 90% confidence interval for the corresponding proportion using normal approximation. The differences in the proportions between each teriflunomide treatment group, including the pooled teriflunomide treatment group, and the IFN-β-1 arm was estimated along with 90% CIs for each strain. *Secondary analyses* Response to influenza: Proportions and 90% CIs using normal approximation were calculated for each strain and treatment group for patients with an increase of 2-fold or more and 4-fold or more antibody titers from baseline. As for the primary endpoint, pooling of data from teriflunomide treatment groups and differences between treatment groups were performed. The raw change in antibody titers calculated as the ratio between the titer at Day 28 and the titer at baseline was summarized. In addition, the geometric mean of titers

	(GMT) at baseline and Day 28 were summarized by strain and treatment group including the pooled teriflunomide treatments. Immunoglobulins: Immunoglobin titers (IgM, IgG, IgA) were summarized by visit and treatment and the change from baseline by treatment group. Safety analysis: The incidences of treatment-emergent adverse event (TEAE), treatment-emergent serious adverse events (SAE)s, adverse events leading to treatment discontinuations, and adverse events of special interest (AESI) were tabulated within each treatment group. Adverse event data were summarized by treatment group using frequency tables. Analysis of laboratory data and vital signs focused on descriptive statistics. The treatment-emergent period included all AEs reported from time of vaccination to end of study visit (Day 28). The incidences of common terminology criteria for adverse events (CTCAEs) and potentially clinically significant abnormality (PCSAs) during the on-treatment period were summarized by treatment group for red and white blood cell parameters.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The baseline demographic characteristics of the safety or m-ITT population were comparable across the treatment groups. The study population was Caucasian (91.4%) with a mean age of 45 years. The majority of the patients were female (69.5%).
20. Efficacy results	The proportion of patients achieving a hemagglutination inhibition (HI) titer of ≥40 (seroprotection) was greater than 70% for all influenza strains and for all treatment groups, meeting the assessment criteria as defined in the European requirement for influenza vaccines in 18 to 60 years old population. There was a high proportion of patients who already had such titers for each strain at baseline probably due to previous vaccination (in particular the vaccine 2011-2012 used the same strains as those used in 2010-2011 vaccine and 44% to 70% of patients of this study reported previous vaccination). While seroconversion (defined as baseline titer ≤10 and post vaccination titer ≥40) could not be demonstrated for patients with high pre-vaccination titers, the overall number of patients with pre-vaccination titer ≤10 or <40 who changed to titers ≥40 (seroprotection) was similar in all treatment groups.

	The proportion of patients with increase from baseline ≥2 fold or ≥4 fold increases in antibody titers from baseline was higher in the IFN-β-1 group compared to the 7 mg teriflunomide and the 14 mg teriflunomide groups, however, the percentage of patients with seroprotection after vaccination was comparable in all treatment groups. In general, for all influenza strains, the GMT ratio post/pre vaccination ranged from 2.3 to 3.1 in the teriflunomide groups and from 3.4 to 4.7 in the IFN-β-1 group. This ratio was >2.5 for all treatment groups and all influenza strains, except in the 14 mg teriflunomide group for H1N1 strain (GMT ratio 2.3), meeting the assessment criteria as defined in the European requirement for influenza vaccines. Total immunoglobulin levels were measured but did not show any changes from baseline. The levels of IgG and IgA were slightly lower in the 2 teriflunomide groups at baseline and on Day 28, but those levels remained within the normal ranges.
21. Safety results	No death, SAE or TEAE leading to treatment discontinuation was reported during the study. The overall incidence of patients with TEAEs was 26.8% in the 7 mg teriflunomide group, 36.6% in the 14 mg teriflunomide group and 45.7% in the IFN-β-1 group. With teriflunomide, the most frequently reported adverse events were in the categories of infections and infestations SOC (7.3% on teriflunomide 7 mg, 12.2% on teriflunomide 14 mg and 13% on IFN-β-1) and these events were mainly nasopharyngitis. With regards to TEAE of particular interest related to infections, the following events were reported: • One event of thoracic herpes zoster was experienced by a 44 year-old female patient on teriflunomide 14 mg, 9 days after vaccination. The event lasted 14 days, was mild, and responded to antiviral treatment. • One infective cholecystitis was experienced by a patient on teriflunomide 14 mg with an increase in white blood cell count and a facial rash. The cholecystitis was still ongoing at the time of data base lock, but the events of rash and the white blood cell increase were resolved. Minor temperature increases (up to or below 38.8°C) were reported in 2 patients (one patient on IFN-β-1, and the other on teriflunomide 7 mg). A Grade 3 neutrophil count decrease was reported in

	one patient receiving teriflunomide 14 mg, who recovered within 2 weeks, and in one patient receiving IFN-β-1. Two patients in the teriflunomide 14 mg group had white blood cell count more than 10 Giga/L during this study: one patient had a concomitant cholecystitis and the other patient had no concomitant signs of infection. Overall, the vaccination with influenza vaccine was well tolerated with few related events.
22. Conclusion	Patients with RMS and treated with 7 mg or 14 mg teriflunomide are able to mount an appropriate immune response to influenza vaccine. The proportion of patients with post-vaccination antibody titers ≥ 40 for all strains was greater than 70% in both teriflunomide treatment groups (between 76.9 and 97.5%). As expected, an appropriate immune response was observed in the reference RMS population treated with IFN-β-1. Teriflunomide doses used in this study preserve the serologic response to a recall antigen suggesting that memory T cells and B cells are not significantly affected by the dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibition. The vaccination was well tolerated in all groups with no or few related AEs. The study revealed no new or unexpected safety observation in the teriflunomide groups.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)

(full name)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування №12

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОБАДЖІО®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Інтернешнл САС, Франція
4. Проведені дослідження:	■ так □ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження з вивчення імунної відповіді на вакцину проти грипу у пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримують лікування терифлуномідом, з використанням популяції пацієнтів з розсіяним склерозом як референтної популяції (HMR1726/PDY11684) Номер протоколу: PDY11684
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 22 вересня 2011 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 23 січня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	14 активних центрів у 5 країнах: Австрія, Канада, Німеччина, Російська Федерація та Україна.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 Фактична: 128
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	ПЕРВИННА МЕТА: Оцінити гуморальну імунну відповідь на вакцину проти грипу у пацієнтів з рецидивними формами розсіяного склерозу (пацієнти з РРС), які отримували терифлуномід, і в референтній популяції пацієнтів з РРС Вторинні цілі: - Оцінити вплив терифлуноміду на рівень імуноглобулінів - Оцінити безпеку вакцинації проти грипу у пацієнтів з РРС, які отримували терифлуномід
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове багатонаціональне дослідження з однією послідовністю, в якому оцінювалися 3 паралельні групи: терифлуномід в дозі 7 мг, або терифлуномід в дозі 14 мг, або контрольна популяція пацієнтів з РРС. Перші 2 групи

	складалися з пацієнтів з РРС з досліджень LTS6048 (відкрите дослідження) і LTS6050 (сліпе дослідження), які отримували терифлуномід в дозі 7 мг або терифлуномід в дозі 14 мг протягом щонайменше 6 місяців на момент включення в поточне дослідження. Третя група складалася з пацієнтів з РРС, які отримували стабільну дозу ІФН-β-1 (Препарат: Ребіф 22 мкг, або Авонекс, або Ребіф 44 мкг, або Бетасерон® (або Бетаферон®), або Екставіа, або Генфаксон) протягом щонайменше 6 місяців, і розглядалася в якості референтної популяції РРС. Дослідження не включало рандомізацію на будь-яке лікування. Дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю до 21 дня, при якому скринінговий візит і візит на 1-й день могли бути об'єднані, з подальшою вакцинацією проти грипу на 1-й день і оцінкою антитіл через 28 (± 2) днів після імунізації. Пацієнти були імунізовані (одне введення внутрішньом'язовим або внутрішньошкірним шляхом) проти A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) і B/Brisbane/60/2008.
12. Основні критерії включення	Пацієнти віком від 18 до 60 років з РРС, які отримували принаймні 6 місяців 7 мг або 14 мг терифлуноміду в одному з досліджень LTS6048 або LTS6050, або отримували стабільну дозу ІФН-β-1 протягом принаймні 6 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Терифлуномід Форма випуску: таблетки Спосіб введення: перорально Режим дозування: 7 мг або 14 мг один раз на день
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Загалом частка пацієнтів, які отримували супутні препарати, була порівнянна між групами лікування. Наступні супутні препарати були заборонені через потенційний вплив на імунну систему протягом щонайменше 1 року до скринінгу: • Кладрибін або мітоксантрон • Азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, метотрексат або мікофенілат • Наталізумаб (Tysabri®) • Лефлуномід (ARAVA®) • Фінголімод Попереднє або супутнє застосування

	внутрішньовенних імуноглобулінів не дозволялося протягом 3 місяців до проведення скринінгу дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: Первинна кінцева точка: Первинною фармакодинамічною кінцевою точкою була частка пацієнтів з титрами антитіл до грипу ≥40 для кожного штаму через 28 днів після вакцинації. Для виявлення антитіл проти грипу використовували аналіз інгібування гемаглютинації (HIA). Аналізи HIA були виконані у відповідності зі стандартними процедурами з використанням антигенів гемаглютиніну, що представляють штами вірусу, присутні у використовуваній вакцині проти грипу. Аналізи HIA проводили з використанням 2-кратного розведення сироватки, і результати були представлені у вигляді титрів, що означали найбільше розведення сироватки, при якому досягається повне інгібування гемаглютинації. Вторинні кінцеві точки: • Частка пацієнтів з PPC з ≥2-кратним збільшенням титрів антитіл до грипу для кожного штаму через 28 днів після вакцинації в порівнянні з титрами до вакцинації; • Частка пацієнтів з PPC з ≥4-кратним збільшенням титрів антитіл до грипу для кожного штаму через 28 днів після вакцинації в порівнянні з титрами до вакцинації; • Середньогеометричні титри (GMT) і співвідношення GMT після/до вакцинації для кожного штаму та кожної групи лікування; • Титри імуноглобулінів (IgM, IgG і IgA) на 1-й і 28-й день і їх зміна в порівнянні з вихідним рівнем.
17. Критерії оцінки безпеки	Дані про небажані явища були узагальнені за групами лікування. Аналіз гематологічних даних проводився на початку і в кінці дослідження. Аналіз інших клініко-лабораторних даних і життєво важливих показників був проведений на вихідному рівні.
18. Статистичні методи	Фармакодинамічний аналіз: *Первинний аналіз* Для кожної групи лікування і штаму частка пацієнтів з титрами антитіл до грипу ≥40 через 28 днів після вакцинації була підсумована разом з 90%

	довірчим інтервалом для відповідної частки з використанням нормального наближення. Відмінності в частках між кожною групою лікування терифлуномідом, включаючи об'єднану групу лікування терифлуномідом, і групою ІФН-β-1 оцінювали разом з 90% ДІ для кожного штаму. *Вторинні аналізи* Реакція на грип: Частки і 90% ДІ з використанням нормального наближення розраховували для кожного штаму і групи лікування для пацієнтів зі збільшенням титрів антитіл в 2 рази або більше і в 4 рази або більше в порівнянні з вихідним рівнем. Що стосується первинної кінцевої точки, було проведено об'єднання даних з груп лікування терифлуномідом і відмінностей між групами лікування. Підсумовувалася початкова зміна титрів антитіл, розрахована як відношення між титром на 28-й день і титром на вихідному рівні. Крім того, середньогеометричні титри (GMT) на вихідному рівні і на 28-й день підсумовували для штамів і груп лікування, включаючи об'єднані дані груп терифлуноміду. Імуноглобуліни: Титри імуноглобіну (IgM, IgG, IgA) підсумовувалися в залежності від візиту і лікування, а також зміни в порівнянні з вихідним рівнем в залежності від групи лікування. <u>Аналіз безпеки:</u> Випадки небажаних явищ, що виникли під час лікування (TEAE), серйозних небажаних явищ (СНЯ), що виникли під час лікування, небажаних явищ, що призводять до припинення лікування, і небажаних явищ, що представляють особливий інтерес (AESI), були зведені в таблицю для кожної групи лікування. Дані про небажані явища були узагальнені за групами лікування з використанням таблиць частоти. Аналіз лабораторних даних і життєво важливих показників був зосереджений на описовій статистиці. Періодом лікування для НЯ, що виникли протягом лікування, вважався час від моменту вакцинації до останнього візиту дослідження (28-й день). Частота для загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ (CTCAE) і потенційно клінічно значущих відхилень (PCSA) протягом

	періоду лікування була підсумована за групами лікування для показників еритроцитів і лейкоцитів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики популяцій безпеки або m-ITT були порівнянні між групами лікування. Досліджувана популяція складалася з європеоїдів (91,4%) із середнім віком 45 років. Більшість пацієнтів були жіночої статі (69,5%).
20. Результати ефективності	Частка пацієнтів з титром інгібування гемаглютинації ≥40 (серопротекція) становила понад 70% для всіх штамів грипу та для всіх груп лікування, що відповідає критеріям оцінки, визначеним у європейських вимогах до вакцин проти грипу серед населення віком від 18 до 60 років. Була висока частка пацієнтів, у яких вже були такі титри для кожного штаму на вихідному рівні, ймовірно, через попередню вакцинацію (зокрема, у вакцині 2011-2012 років використовувалися ті ж штами, що і у вакцині 2010-2011 років, і від 44% до 70% пацієнтів у цьому дослідженні повідомили про попередню вакцинацію). У той час як сероконверсія (визначена як вихідний титр ≤10 і поствакцинальний титр ≥40) не могла бути продемонстрована у пацієнтів з високими титрами до вакцинації, загальне число пацієнтів з титрами до вакцинації ≤10 або <40, титри яких змінилися и стали ≥40 (серопротекція), було однаковим у всіх групах лікування. Частка пацієнтів зі збільшенням титрів антитіл порівняно з вихідним рівнем у ≥2 або ≥4 рази була вищою у групі ІФН-β-1 порівняно з групами терифлуноміду у дозі 7 мг та терифлуноміду у дозі 14 мг, однак відсоток пацієнтів із серопротекцією після вакцинації був порівнянний у всіх групах лікування. Загалом, для всіх штамів грипу співвідношення GMT після/до вакцинації становило від 2,3 до 3,1 у групах терифлуноміду та від 3,4 до 4,7 у групі ІФН-β-1. Це співвідношення становило >2,5 для всіх груп лікування та всіх штамів грипу, за винятком групи терифлуноміду в дозі 14 мг для штаму H1N1 (співвідношення GMT 2,3), що відповідає критеріям оцінки, визначеним у європейських вимогах до протигрипозних вакцин. Вимірювалися рівні загального імуноглобуліну, але вони не продемонстрували жодних змін в порівнянні з вихідним рівнем. Рівні IgG та IgA були

	переносилася добре з невеликою кількістю супутніх явищ.
22. Висновок (заключення)	Пацієнти з РРС, які отримують 7 мг або 14 мг терифлуноміду, здатні на відповідну імунну відповідь на вакцину проти грипу. Частка пацієнтів з поствакцинальними титрами антитіл ≥40 для всіх штамів перевищувала 70% в обох групах, які отримували терифлуномід (від 76,9 до 97,5%). Як і очікувалося, відповідна імунна відповідь спостерігалася в контрольній популяції РРС, яка отримувала ІФН-β-1. Дози терифлуноміду, використані в цьому дослідженні, зберігають серологічну відповідь на сенсибілізуючий антиген, що дозволяє припустити, що інгібування дигідрооротатдегідрогенази (DHODH) істотно не впливає на Т-клітини і В-клітини пам'яті. Вакцинація переносилася добре у всіх групах за відсутності або з невеликою кількістю супутніх НЯ. Дослідження не виявило жодних нових або неочікуваних сигналів безпеки в групах терифлуноміду.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Україна
м. Київ
«САНОФІ-АВЕНТІС УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 35648528
Товариство з обмеженою відповідальністю