

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

Звіти про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського препарату (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Сінрайз (C1 інгібітор (людини))
1) тип лікарського препарату, стосовно якого було проведено чи заплановано реєстрацію	
2) Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Спеціальні фармакологічні дослідження <i>in vivo</i> із C1 INH (Сінрайз) не проводилися. Проте обширні знання в області фармакодинамічних властивостей інших препаратів C1 INH є також застосовними до Сінрайз, і узагальнено наведені у реєстраційному досьє.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження стосовно вторинної фармакодинаміки не проводилися, що вважається прийнятним з огляду на наявні знання про C1 INH.
3) фармакологія безпеки	C1 INH (Сінрайз) – це замісна терапія ендегенним ферментом у пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Оскільки нормальні ендегенні рівні C1 INH не створюють ризиків виникнення побічних ефектів зі сторони центральної нервової системи, дихальної чи серцево-судинної систем, доклінічні дослідження стосовно фармакологічної безпеки не проводилися, що вважається прийнятним з огляду на наявні знання про C1-INH. Дослідження тромбогенності представлені разом із наведеним обговоренням у розділі токсикології.
4) фармакодинамічні взаємодії	Спеціальні фармакологічні дослідження стосовно фармакодинамічної взаємодії препаратів із C1-INH (Сінрайз) не проводилися на піддослідних тваринах, ґрунтуючись на тому, що такі дослідження загалом є недоцільними для фармацевтичних препаратів, -отриманих з організму людини.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їхньої валідації	Розроблено і валідовано ELISA для визначення функціональності C1 INH у плазмі щурів з метою підкріплення оцінки токсикокінетики C1 INH (Сінрайз) у доклінічній токсикологічній програмі (DD0010). Додатково було розроблено та валідовано напівкількісний аналіз для

	визначення людських антитіл проти імуноглобуліну людини С1 ІНН у плазмі щурів, який використовувався для підкріплення дослідження токсичності та токсикокінетики при повторних введеннях впродовж 14 днів (DD0011).
2) абсорбція	Фармакокінетика С1 ІНН була встановлена у ході досліджень токсичності у щурів, які отримували терапію С1 ІНН (Сінрайз) у дозах 20, 100 і 400 Од/кг (DD0004). Після внутрішньовенного введення однієї дози дія препарату, як відображено площею під кривою значень "Концентрація в плазмі-час" (AUC_{last}), збільшувалася пропорційно дозі. Найвищі значення AUC_{last} були досягнуті після введення 400 Од/кг, і як результат – значення 83452 і 75378 мОд·год/мл у щурів чоловічої та жіночої статі відповідно. Кінцевий період напіввиведення С1 ІНН коливався від 6,5 до 8,5 годин. Не було виявлено значних відмінностей, пов'язаних зі статтю, у системному застосуванні С1 ІНН, накопиченні, кліренсі плазми та об'ємі розподілу С1 ІНН.
3) розподіл	Спеціальні дослідження з визначення розподілу С1 ІНН (Сінрайз) не проводилися. Однак, враховуючи дані досліджень токсичності після одноразового та повторного введення у щурів, було прийнято вважати, що максимальні рівні концентрації в плазмі відповідають вимірній концентрації введеної дози та об'єму крові, що вказує на те, що розподіл препаратів С1 ІНН відбувається в основному в крові.
4) метаболізм	Як ендогенний білок плазми людини, С1 ІНН не піддається метаболізму цитохромом Р450. Не проводилося жодних досліджень метаболізму чи екскреції ні в умовах <i>in vitro</i> , ні <i>in vivo</i> , оскільки очікувана послідовність метаболізму глікопротеїну відбувається внаслідок розпаду на малі пептиди та окремі амінокислоти.
5) екскреція	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не проводилося жодних спеціальних досліджень щодо фармакокінетичної взаємодії С1 ІНН (Сінрайз).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не проводилося жодних інших фармакокінетичних досліджень із С1 ІНН (Сінрайз).
4. Токсикологія:	
1) Токсичність разової дози	Токсичність С1 ІНН (Сінрайз) була визначена у чоловічих і жіночих особин щурів лінії Спрег-Дулі в ході двофазного (однократне і повторне введення) дослідження (DD0004). У фазі однократного введення щурам вводили С1 ІНН (Сінрайз) у дозі 0, 20, 100 і 400 Од/кг в/в. Не спостерігалось ні клінічних ознак, ні впливу на масу тіла, споживання їжі, показники гематології чи біохімії. Не виявлено жодних результатів розтину чи впливу на масу органів, які б вважалися пов'язаними з введенням С1 ІНН (Сінрайз).


<p>2) Токсичність при повторних введеннях</p>	<p>У фазі повторних введень дослідження (DD0004) у щурів застосовували С1 INH (Сінрайз) у дозі на одне введення 400 Од/кг/день в/в протягом 7 днів. Як і в фазі однократного введення, С1 INH (Сінрайз) добре переносився при повторному щоденному введенні.</p> <p>У ході 14-денного дослідження токсичності (DD0002), що відповідає вимогам GLP, щури чоловічої та жіночої статі отримували С1 INH (Сінрайз) один раз на день у дозі 0, 20, 100 або 400 Од/кг/день в/в. Не виявлено смертності, порушень набору ваги тіла, споживання їжі, показників офтальмоскопії чи загального аналізу сечі, пов'язаних з терапією. На гематологічні показники (гемоглобін, еритроцити, гематокрит, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі, тромбоцити, ретикулоцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, фібриноген, ПЧ і АЧТЧ) дози до 400 Од/кг при однократному чи повторних введеннях не впливали. Рівень лейкоцитів, зокрема лімфоцитів і моноцитів, статистично підвищувався на 15 день у особин жіночої статі при всіх дозуваннях порівняно із тваринами з групи контролю розчинником. Такий ефект не спостерігався в особин чоловічої статі і не був дозозалежним.</p> <p>Не було виявлено токсикологічно значущих змін жодного із показників біохімії при однократному чи повторних введеннях.</p> <p>Значне збільшення відносної маси селезінки спостерігалось в особин обох статей при дозуванні 400 Од/кг. Незначне збільшення відносної маси легень спостерігалось при тому ж дозуванні. Помітні запальні зміни в легенях і гіпертрофія гермінативних центрів селезінки спостерігалися при дозуванні 400 Од/кг.</p> <p>Дозозалежна позитивна реакція на IgG та анти-С1 INH спостерігалася у більшості тварин. Відмічено позитивну тенденцію у відповіді на анти-С1 INH в залежності від дози. Ці результати не були неочікуваними, враховуючи видову відмінність людського білка, що вводився щурам. Хоча були виявлені гістопатологічні зміни в легенях і селезінці при повторному щоденному введенні С1 INH (Сінрайз) щурам впродовж 14 днів, ці ефекти були незначними, а їхня токсикологічна значущість була неоднозначною, максимальною нетоксичною дозою (NOAEL) було запропоновано 400 Од/кг.</p>
<p>3) Генотоксичність: in vitro</p>	<p>Не було проведено досліджень генотоксичності, оскільки малоімовірно, що С1 INH безпосередньо взаємодіє з ДНК чи іншим хромосомним матеріалом, згідно з чинними настановами, висвітленими в ICH S6(R1) (Міжнародна рада з узгодження технічних вимог до фармацевтичних препаратів для людського використання).</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)</p>	
<p>4) Канцерогенність:</p>	
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Згідно з ICH S6(R1) дослідження канцерогенності не проводилися, враховуючи те, що такі дослідження загалом є недоцільними для фармацевтичних препаратів, -отриманих з плазми людини.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	
<p>додаткові дослідження</p>	
<p>5) Токсична дія на репродуктивну функцію і внутрішньоутробний</p>	

розвиток:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження з C1 INH (Сінрайз) не проводилися.
ембріотоксичність	У ході дослідження ембріофетальної токсичності (DD0003), що відповідає вимогам GLP, щури отримували C1 INH (Сінрайз) в дозі 0, 20, 100 і 400 Од/кг/день. Тваринам вводили дозу препарату внутрішньовенно, починаючи з 6 дня гестації (ДГ) до 17 ДГ, і проводили евтаназію на 20 ДГ, при цьому реєстрували стан кожної з імплантацій. Схожі результати були отримані в ході як дослідження з підбору діапазону доз, так і підсумкового дослідження. Протягом періоду лікування не було отримано жодних клінічних спостережень або результатів розтину, які б вважалися пов'язаними з лікуванням. Середній приріст маси тіла і споживання їжі були однаковими в усіх групах. Показники перебігу вагітності були однаковими в усіх групах. В умовах підсумкового дослідження доза 400 Од/кг/день була визначена, як максимально нетоксична доза стосовно впливу на здоров'я матері та плоду.
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження з C1 INH (Сінрайз) не проводилися.
Дослідження, в яких препарат вводиться потомству (незрілим тваринам), і/або дослідження довготривалих ефектів	Дослідження з C1 INH (Сінрайз) не проводилися.
б) місцева переносимість	Місцева переносимість оцінювалася у дослідженнях токсичності. В ході досліджень DD0002 та DD0004 з гістопатологічної точки зору оцінювався вплив C1-INH (Сінрайз) на судини у місці введення у хвостову вену, і було встановлено добру переносимість. Спостерігалися певні подразнювальні ефекти, проте це можна пояснити введенням людського білка щурам. Більше того, є доступні клінічні дані, які демонструють низьку частоту виникнення місцевих реакцій.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження імуногенності в кроликів з використанням попереднього покоління препарату C1 INH (C1 esterasehemmer-high purity [C1 INH-HP]) показало, що пастеризація під час процесу виробництва не впливала на утворення неоепітопів на молекулі білка C1 INH (DD0005). В обох групах імунізованих кроликів відповідь у вигляді утворення анти-C1 INH була виявлена через один тиждень після одноразової імунізації. Наступний детальний аналіз порівняння непастеризованого проміжного препарату C1 INH і кінцевого пастеризованого препарату C1 INH не виявив жодних антитіл, які були б специфічно спрямовані проти пастеризованого білку C1 INH і не спрямовані проти непастеризованого білку C1 INH.

імунотоксичність	Дослідження з СІ ІНН (Сінрайз) не проводилися.
дослідження механізмів дії	
медикаментозна залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	<p>Препарат СІ ІНН-НР досліджувався на предмет потенційної тромбогенності в умовах як <i>in vitro</i>, так і <i>in vivo</i> (DD0007). Дослідження <i>in vitro</i> показали, що препарат СІ ІНН-НР не містить факторів згортання крові, залежних від активованого вітаміну К-, які, як вважається, є причиною тромбогенних побічних ефектів. В ході дослідження тромбогенності <i>in-vivo</i> (тест Веслера) також із препаратом СІ ІНН-НР тромбогенний поріг було виявлено при застосуванні доз, вищих ніж 200 Од/кг.</p> <p>В останніх дослідженнях токсичності на щурах не спостерігалось ознак, які б вказували на потенційну тромбогенність, при застосуванні доз до 400 Од/кг/день СІ ІНН (Сінрайз) протягом 14 днів (DD0002).</p> <p>Таким чином вважається, що тромбогенні ефекти при застосуванні препарату в межах прийнятого клінічного дозування є малоймовірними.</p>
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	<p>Спеціальні фармакологічні дослідження <i>in vivo</i> із препаратом Сінрайз не проводилися. Тим не менше, обширні знання в області фармакодинамічних властивостей інших препаратів СІ ІНН також можуть застосовуватися до Сінрайз і узагальнено наведені у реєстраційному досьє.</p> <p>Фармакокінетика СІ ІНН була встановлена у ході досліджень токсичності у щурів, які отримували терапію препаратом Сінрайз у дозах 20, 100 і 400 Од/кг. Після внутрішньовенного введення однієї дози дія препарату, як відображено площею під кривою значень "Концентрація в плазмі-час" (AUClast), збільшувалася пропорційно дозі. Найвищі значення AUClast були досягнуті після введення 400 Од/кг, і як результат – значення 83452 і 75378 мОд·год/мл у щурів чоловічої та жіночої статі відповідно. Кінцевий період напіввиведення СІ ІНН коливався від 6,5 до 8,5 годин.</p> <p>Результати досліджень токсичності при одноразовому і повторних введеннях у щурів не виявили небезпечних показників в межах досліджуваного інтервалу дозування, максімально нетоксичною дозою (NOAEL) прийнято дозу 400 Од/кг.</p> <p>Препарат СІ ІНН досліджувався на предмет репродуктивної токсичності, місцевої переносимості та тромбогенності, і був визнаний, як такий, що немає вираженої токсичності. Дослідження імунотоксичності не виявили додаткової імуногенності в порівнянні з непастеризованим СІ ІНН.</p> <p>Щоб надати орієнтовні межі впливу на функціональну активність в період між дослідженнями на щурах та клінічним дозуванням, були</p>

використані дані впливу препарату із клінічного дослідження з препаратом Сінрайз, яке було проведене за участю пацієнтів із САН, у яких застосовували дозу 1000 Од в/в препарату Сінрайз. В клінічному дослідженні (LEVP 2006-5) -базовий корегований середній показник AUC_{last} склав 24,5 Од · год/мл. У щурів рівні функціональної активності через 14-днів лікування у дозі 400 Од/кг СІ ІНН (Сінрайз) відповідали середньому показнику AUC_{last} 107,4 і 94,6 Од · год/мл у щурів чоловічої і жіночої статі відповідно. Враховуючи ці клінічні дані фармакокінетики, доза СІ ІНН (Сінрайз) 400 Од/кг/день у щурів складає приблизно 4-кратну межу очікуваного клінічного впливу у пацієнтів із САН при одноразовій дозі 1000 Од/особу. Виходячи з дози, результати досліджень токсичності не виявили небезпечних показників при використанні доз, які перевищують рекомендовану для людей дозу до 28 разів (яка складає 1000 МО), при розрахунку на середню масу тіла дорослої людини 70 кг. Таким чином, із наведених доклінічних даних не виникає жодних занепокоєнь щодо безпеки використання СІ ІНН (Сінрайз) у визначених межах дозування.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Pieter Huyghe

(Ім'я та прізвище)

Додаток 30

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

Звіт про клінічне випробування

- | | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського препарату (за наявності номер реєстраційного посвідчення): | Сіпрайз (СІ інгібітор (людини)) |
| 2. Заявник | |
| 3. Виробник | |
| 4. Проведені дослідження: | ... X так -- ні Якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського препарату, стосовно якого було проведено чи заплановано реєстрацію | Біологічний: інгібітор СІ-естерази [людський] (СІІНН-нf) |
| 5. Повна назва клінічного випробування, код клінічного випробування | I.E.V.P 2005-1/Частина А |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза 3, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Дата початку дослідження: червень 2005 року
Результати вперше надані: 17 березня 2010 року
Результати вперше опубліковані: 2 червня 2010 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Сполучені Штати |
| 9. Кількість досліджуваних | 83 суб'єкти з США --- 71 рандомізовані за групами (36 Сіпрайз, 35 плацебо); 12 лише у відкритому випробуванні |
| 10. Основна мета і вторинні цілі клінічного випробування | Безпека й ефективність лікування гострих нападів САП |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Розподіл: Рандомізований
Модель втручання: Метод паралельних груп
Маскування: Подвійне (учасник, дослідник)
Основна мета: Лікування |
| 12. Основні критерії включення | Суб'єкти відповідали критеріям включення у дослідження, якщо у них був підтверджений діагноз САП з ознаками низького рівня С4 та або низького рівня антигену СІ ІNІСІ ІNІІ, низького функціонального рівня СІ ІNІСІ ІNІІ, або підтвердженого САП, що викликає мутацію СІ ІNІСІ ІNІІ, та віком > 6 років. Критеріями невиключення були: низький рівень СІq; наявність в |

13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб застосування, сила дії	<p>анамнезі В-клітинного злоякісного новоутворення; наявність антитіл до СІ ІННСІ ІНН; наявність в анамнезі алергічної реакції на СІ ІННСІ ІНН або інші продукти крові/плазми; вагітність; наркотична залежність, застосування наркотичних анальгетиків протягом 7 днів до нападу. Протягом чотирьох годин з моменту появи "визначального симптому" гострого помірного або важкого нападу САІІ в області живота (з болем в животі), обличчя (без ураження дихальних шляхів) або зовнішніх статевих органів (з набряком мошонки або вульви) -- суб'єкт повинен був пройти подальшу оцінку щодо відповідності критеріям рандомізації.</p> <p>Біологічний: інгібітор СІ-естерази [людезький] (СІІНІ-пf), 1000 одиниць (ОД) СІІНІ-пf для внутрішньовенного (в/в) введення. У разі відсутності будь-якої відповіді на лікування через 60 хвилин після першого введення, можна було ввести другу дозу в кількості 1000 ОД.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо (фізіологічний розчин). Відповідне плацебо (фізіологічний розчин) вводили в/в. У разі відсутності будь-якої відповіді на лікування через 60 хвилин після першого введення, можна було ввести другу дозу плацебо (фізіологічного розчину).</p>
15. Сунуття терапія	<p>Після інфузії досліджуваного препарату суб'єкти проводили оцінку тяжкості свого "визначального симптому" кожні 15 хвилин протягом 4 годин або доки не виникало істотне полегшення симптомів, використовуючи наступну шкалу: "Відсутній зараз і раніше", "Відсутній зараз, але присутній раніше", "Присутній, погіршення симптомів або ті ж самі" і "Присутній, покращення симптомів". Проведення такої оцінки використовувалося для визначення часу до початку настання явного полегшення (первинна кінцева точка ефективності), що визначається як перше з 3 послідовних повідомлень про або "присутній, покращення симптомів", або "відсутній зараз, але присутній раніше", або "відсутній зараз і раніше", що підтверджує факт істотного полегшення.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вторинні кінцеві точки ефективності включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - відсоток суб'єктів із часом настання явного полегшення визначального симптому впродовж 4 годин після початкового рандомізованого лікування; - час до повного розрешення нападу (реєструється під час 3-денного спостереження в телефонному режимі); - вплив лікування на рівень СІ ІНН і компоненту С4 комплексу (див. частину ФК розділу "Побічні реакції").

Додаткові аналізи були проведені щодо:

- оцінки інтенсивності симптомів болі за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS);
- госпіталізації після лікування за допомогою Сипрайз при ларингеальних нападах;
- використання резервної терапії (наприклад, Сипрайз і наркотичні засоби).

17. Критерії оцінки безпеки

18. Статистичні методи

Дані про час до настання події порівнювалися між групами лікування за допомогою моделі пропорційної регресії ризиків (PHR), що включає фактори "лікування" і "медичний центр". Ефекти лікування описувалися за допомогою відношення ризиків, що включає відповідний 95%-ий довірчий інтервал. Медіана часу до настання події та її 95% довірчий інтервал розраховувалися за допомогою оцінки Каплана-Месра. Результати оцінки Каплана-Месра були представлені графічно. Безперервні або порядкові змінні порівнювалися між методами лікування за допомогою або дисперсійного аналізу (ANOVA), що включає лікування і медичний центр, або критерію суми рангів Вілкоксона. Для порівняння груп лікування за категоріальними змінними використовувався критерій Кохрана-Мантеля-Гензеля (СМН), стратифікований згідно з центром.

Додатково до набору даних залежно від призначеного втручання (ГТ) був визначений набір даних ефективності, що включає трьох пацієнтів, які ретроспективно були оцінені як такі, в кого не було "істинного" нападу САП. Первинна кінцева точка була проаналізована в наборах даних і ГТ, і ефективності, в той час як більшість аналізів вторинної кінцевої точки проводилися не на основі набору даних ГТ, а на основі набору даних ефективності.

Для аналізу первинної кінцевої точки ефективності суб'єкти, які вийшли з дослідження або отримали терапію резерву, були цензуровані в момент виходу/отримання терапії резерву, а суб'єкти, в яких не настало явного полегшення протягом 4 годин, були цензуровані через 4 години.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Що стосується віку, статі та зросту, обидві групи лікування були збалансовані. Що стосується маси тіла, суб'єкти, рандомізовані в групу застосування Сипрайз, мали дещо більшу масу тіла, ніж пацієнти, рандомізовані в групу плацебо (медіана маси тіла: Сипрайз 78,5 кг, плацебо 69,6 кг).

Таблиця 1: Демографічні показники (набір даних ГТГ дослідження LEVP 2005-1/Частина А)

Змінна	Статистичний параметр	Сіпраїз (N=36)	Плацебо (N=35)	Немаскований СІНН-аГ [1] (N= 12)	
Вік, років	n	36	35	12	
	Середнє значення	36,8	37,0	36,3	
	Стандартне відхилення	17,68	13,76	19,42	
	Медіана	36,5	38,0	36,5	
	Діапазон	6 - 75	9 - 64	9 - 73	
Стать, n (%)	Чоловіча	9 (25,0)	7 (20,0)	6 (50,0)	
	Жіноча	27 (75,0)	20 (80,0)	6 (50,0)	
	Представники європейської раси	34 (94,4)	32 (91,4)	5 (75,0)	
Етнічне походження, n (%)	Представники негроїдної раси/афроамериканці	1 (2,8)	1 (2,9)	2 (16,7)	
	Іспанці/латиноамериканці	1 (2,8)	2 (5,7)	1 (8,3)	
	Азійці	0	0	0	
	Індійці/корінні народи Аляски	0	0	0	
	Корінні жителі Гавайських островів/народи Тихоокеанських островів	0	0	0	
	Інші	0	0	0	
	Маса тіла, кг	n	35	35	12
		Середнє значення	80,49	77,63	78,53
Стандартне відхилення		27,955	22,103	30,323	
Медіана		78,50	69,60	71,35	
Діапазон		24,5 - 149,6	52,6 - 149,2	34,9 - 158,8	
Зріст, см		n	35	35	12
	Середнє значення	163,29	167,67	166,83	
	Стандартне відхилення	14,009	10,360	16,692	
	Медіана	166,10	156,40	168,00	
	Діапазон	116,1 - 177,8	147,3 - 200,7	128,3 - 190,5	

Джерело даних: розділ 1.1, таблиця 1.1.2 та додаток 1b (версія 16.1)

20. Результати ефективності

Єдине опорне дослідження LEVP 2005-1/A, що підтверджує показання для лікування гострих нападів САП, продемонструвало результати, які є статистично неоднозначними для набору даних ГТГ ($p=0,048$), проте більш яскраві для набору даних ефективності ($p=0,017$). У цьому дослідженні застосовувався режим фіксованої дози в кількості 1000 ОД (незалежно від маси тіла). На підставі цих статистично слабких результатів та необхідності застосування повторної дози через 60 хвилин і подальшого лікування резерву препаратом Сіпраїз через 4 години у 67% і 42% суб'єктів відповідно, Комітет з лікарських препаратів для медичного застосування (СІМР) поставив під сумнів доцільність запропонованого режиму дозування, зокрема у пацієнтів з важкими нападами. Оцінка додаткових даних ФК не виявила жодної

кореляції між параметрами ФК і застосовуваною дозою, нормалізованою до маси тіла. Згідно з даними, отриманими в ході дослідження LEVP 2005-1/Частина А не було виявлено жодної кореляції між дозою/кг і часом до явного розриву нападу САП, що дозволяє припустити, що кількість введеного інгібітора СІ безпосередньо не впливає на початок розриву нападу. Слід зазначити, що дані значень часу до настання полегшення, які становлять більше однієї години, продемонстровані на основі змінаних суб'єктів, які отримали одну або дві окремі дози, і тому важко піддаються інтерпретації. Проте відсутність кореляції свідчить на користь стратегії простого режиму з фіксованою дозою незалежно від маси тіла.

Таким чином, також беручи до уваги, що застосування запропонованої дози демонструє клінічну ефективність, режим фіксованої дози був визнаний СІМР як прийнятний. Це додатково підтверджується доказами того, що досягнення певної концентрації СІ ІНП не завжди необхідне з метою запобігання або лікування нападів САП.

21. Результати безпеки

Очікується, що інгібітор СІ при призначенні в якості замісної терапії не продемонструє несприятливого профілю безпеки, крім відомих потенційних проблем, пов'язаних з будь-яким препаратом-похідним крові, та можливих ІР, властивих для будь-якого СІ ІНП, а саме імуногенності й тромбогенності.

22. Висновок

Наявні дані про ефективність для призначення лікування нападів САП, отримані в результаті опорного дослідження, демонструють неоднозначну достовірність. Проте, беручи до уваги також додаткове підтвердження з боку подальших аналізів, існує достатньо доказів ефективності. Відзначається, що загальний висновок щодо дози не є оптимальним, однак СІМР вважає, грунтуючись на сукупності даних, що фіксована доза, незалежна від маси тіла, є прийнятною, оскільки спостерігалася ефективність, і немає жодних доказів того, що інші дози були б ефективнішими.

1. Назва лікарського препарату (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Сіпрайз (С1 інгібітор (людини))
2. Заявник	
3. Виробник	
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського препарату, стосовно якого було проведено чи заплановано реєстрацію	· Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С1 INH-nf)
5. Повна назва клінічного випробування, код клінічного випробування	LEVP 2005-1/Частина В
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне випробування
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: вересень 2005 року Результати вперше надані: 17 березня 2010 року Результати вперше опубліковані: 3 червня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	26 суб'єктів із САП – 25 рандомізовані за групами (Сіпрайз/плацебо: 12, плацебо/Сіпрайз: 12, 1 рандомізований не отримував лікування); 1 лише у відкритому випробуванні
10. Основна мета і вторинні цілі клінічного випробування	Безпека й ефективність для профілактики нападів САП
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: Рандомізований Модель втручання: Метод перехресних груп Маскування: Подвійне (учасник, дослідник) Основна мета: Профілактика
12. Основні критерії включення	Всі суб'єкти, включені в частину В, були попередньо залучені в частину А або відповідали критеріям включення в частину А дослідження. У суб'єктів, відібраних для участі в частині В, спостерігалася відносно часті напади ангіоневротичного набряку (в середньому не менше 2 разів на місяць). Їхній вік становив > 6 років, з нормальним рівнем С1q, встановленим САП (низький рівень С4 й один із наступних критеріїв: низький рівень антитілів С1 INH або нормальний рівень антитілів С1 INH і низький функціональний рівень С1 INH/С1 INH або відома мутація С1 INH/С1 INH, що спричинює САП). Перед включенням в частину В суб'єкти знову оцінювалися на відповідність критеріям включення і невключення до Частини А.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб застосування, сила дії	Експериментальний: спершу С1 INH-nf, потім плацебо 1000 одиниць (ОД) С1 INH-nf вводять внутрішньовенно (в/в) кожні 3-4 дні (приблизно два

рази на тиждень) протягом 12 тижнів, після чого відповідне плацебо (фізіологічний розчин) вводять в/в кожні 3-4 дні протягом 12 тижнів.

Втручання:

Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С11Н11-nf)

Препарат: плацебо (фізіологічний розчин)

Експериментальний: спершу плацебо, потім С11Н11-nf

Відповідне плацебо (фізіологічний розчин) вводили в/в кожні 3-4 дні (приблизно двічі на тиждень) протягом 12 тижнів, а потім 1000 ОД С11Н11-nf вводили в/в кожні 3-4 дні протягом 12 тижнів.

Втручання:

Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С11Н11-nf)

Препарат: плацебо (фізіологічний розчин)

Описаний вище

Доза 17-альфа-алкільованих андрогенів або епенлон-амінокіпронітової кислоти повинна була бути стабільною впродовж Частини В, але могла бути зменшена до початку включення в Частина В дослідження, і в цьому випадку включення було відкладено на місяць.

Суб'єктам були видані щоденники пацієнта та було надано інструкції з оцінки симптомів протягом попередніх 24 годин.

Первинною кінцевою точкою ефективності була кількість нападів САП протягом кожного з періодів терапії (Сіпраїз порівняно з плацебо). Кількість нападів визначалася на підставі записів суб'єктів у щоденниках пацієнта і додатково принаймні щотижневою оцінкою з боку персоналу дослідження. Вторинні кінцеві точки ефективності включали:

- Середню тяжкість нападів протягом кожного з періодів терапії
- Середню тривалість нападів протягом кожного з періодів терапії
- Кількість незамаскованих інфузій Сіпраїз протягом кожного з періодів терапії
- Кількість днів, протягом яких спостерігався набряк

Були розроблені узагальнена лінійна модель для порівняння кількості нападів ангіонезворотного набряку протягом кожного з періодів лікування, нормалізована за кількістю днів, протягом яких суб'єкт брав участь у цьому періоді. Перелічені ексценотичальний розподіл даних, був використаний метод узагальнених оцінювальних рівнянь (GEE).

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

15. Сунуття терапія

16. Критерії оцінки ефективності

17. Критерії оцінки безпеки

18. Статистичні методи

реалізований в статистичній процедурі SAS PROC GENMOD.

Вторинні показники порівнювалися за допомогою точного критерію Фішера (кількість суб'єктів, які вибули в кожен з періодів лікування) або знакового рангового критерію Вілкоксона у випадку безперервних або порядкових змінних (наприклад, середня тяжкість нападів, середня тривалість нападів).

Набір даних ефективності складався з усіх суб'єктів, рандомізованих в одну з двох послідовностей терапії, які завершили прийом в 1 Періоді й отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату в перехресній фазі в 2 Періоді.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Таблиця 1: Демографічні показники (набір даних ефективності дослідження LLEV 2005-1/Частина B)

Змінна	Статистичний параметр	Послідовність лікування		Всього (N= 22)
		Сіпрілі/Плацебо (N= 11)	Плацебо/Сіпрілі (N= 11)	
Вік років	n	11	11	22
	Середнє значення	41.7	34.5	38.1
	Стандартне відхилення	19.27	14.76	17.16
	Медіана	40.0	35.0	38.5
	Діапазон	14/73	9/64	9/73
Стать, n (%)	Чоловіча	2 (18.2)	0	2 (9.1)
	Жіноча	9 (81.3)	11 (100.0)	20 (90.5)
Етнічне походження, n (%)	Представники європейської раси	10 (90.9)	11 (100.0)	21 (95.5)
	Представники негроїдної раси/афроамериканці	1 (9.1)	0	1 (4.5)
	Іспанці/латиноамериканці	0	0	0
	Азійці	0	0	0
	Корінні жителі Гавайських островів/народи Тихоокеанських островів	0	0	0
	Індійці/корінні народи Америки	0	0	0
	Інші	0	0	0
	Всього	10	11	21
Маса тіла, кг	n	9	9	18
	Середнє значення	70.18	76.34	73.41
	Стандартне відхилення	9.245	25.647	18.544
	Медіана	70.50	64.30	69.25
	Діапазон	58.1/97.1	37.6/113.5	37.6/113.9
Зріст, см	n	9	9	18
	Середнє значення	166.17	163.17	164.67
	Стандартне відхилення	6.892	8.722	7.780
	Медіана	165.10	160.00	165.10
	Діапазон	152.4/177.8	149.0/175.3	149.0/177.3

Джерело даних: SAS Institute Inc. SAS OnlineDoc 6.12. 2005.

20. Результати ефективності


21. Результати безпеки

Ризик тромбозу постійних катетерів in situ для тривалої профілактики відповідає нормальному ризику постійних канюль. Заявник відстежуватиме тромботичні/тромбоемболічні події в клінічних дослідженнях і постресстраційних випробуваннях і регулярно повідомлятиме про них. У будь-якому випадку рішення про початок довгострокової профілактики повинне бути дуже ретельно зважене в кожному окремому випадку і повинне обмежуватися пацієнтами у тяжкому стані, які не переносять пероральне профілактичне лікування або недостатньо захищені ним, або пацієнтами, ведення яких є неадекватним на основі повторного застосування невідкладного лікування гострих нападів.

22. Висновок

Ефективність довгострокової профілактики продемонстрована статистично значущі результати в усіх кінцевих точках. Враховуючи обмеженість даних, показання були обмежені до застосування у пацієнтах в найтяжчому стані, які не переносять пероральне профілактичне лікування або недостатньо захищені іншими, менш інвазивними видами профілактичного лікування, або пацієнтами, яким не підходить лікування "на вимокту". Додаткові дані будуть отримані на підставі дослідження довгострокової профілактики, яке триває, із використанням збільшення дози, та заплановані до надання після отримання ліцензії для подальшого вивчення оптимального режиму дозування.

Заявник (власник
ресстраційного
посвідчення)


(підпис)
Pieter Hagghe, CEO
(НІБ)

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

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product
(number of registration certificate, if
available):

Cinryze (C1 Esterase Inhibitor [Human])

1) type of the medicinal product, by
which registration was conducted or
planned

2) Trials conducted

yes

no

If not, substantiate

2. Pharmacology:

1) primary pharmacodynamics

No specific in vivo pharmacology studies were performed with C1 INH (Cinryze). However, the extensive knowledge of the pharmacodynamic properties of other C1 INH preparations, is also applicable to Cinryze and summarized in the application dossier.

2) secondary pharmacodynamics

No secondary pharmacodynamic studies were performed, which is considered acceptable in view of the existing knowledge about C1 INH.

3) safety pharmacology

C1 INH (Cinryze) is an endogenous enzyme replacement therapy in patients with hereditary angioedema (HAE). Since normal endogenous levels of C1 INH do not pose risks for adverse effects in the central nervous system, respiratory, or cardiovascular systems, no nonclinical safety pharmacology studies were conducted, which is regarded acceptable in view of the existing knowledge about C1 INH. Studies on thrombogenicity are presented and discussed in the toxicology section.

4) pharmacodynamic interactions

No specific studies on pharmacodynamic drug interactions with CI INH (Cinryze) were performed in animal models on the basis that such studies are generally inappropriate for human-derived pharmaceuticals.

3. Pharmacokinetics:

1) analytical procedures and reports on their validation

An ELISA for determination of functional CI INH in rat plasma was developed and validated to support the toxicokinetic evaluation of CI INH (Cinryze) in the nonclinical toxicology program (DD0010). Additionally, a semi-quantitative assay was developed and validated for detection of anti-human CI INH IgG antibodies in rat plasma and was used to support a 14-day repeat-dose toxicity and toxicokinetic study (DD0011).

2) absorption

Pharmacokinetics of CI INH were assessed as part of the toxicity studies in rats treated with CI INH (Cinryze) at dose levels of 20, 100 and 400 U/kg (DD0004). Following single IV administration, the exposure as reflected by area under the plasma concentration-time (AUC_{last}) values, increased dose-proportionally. The highest AUC_{last} values were achieved after administration of 400 U/kg, resulting in values of 83452 and 75378 mU·h/mL in males and female rats, respectively. The terminal half-life of CI INH ranged between 6.5 and 8.5 hours. No major gender-related differences in systemic CI INH exposure, accumulation, plasma clearance and volume of distribution of CI INH were noted.

3) distribution

No specific studies assessing distribution of CI INH (Cinryze) were conducted. However, from the single- and repeat-dose toxicity studies in rats, the maximum plasma concentration values were considered to be in accordance with the measured concentration of the injected dose and blood volume, indicating the distribution of CI INH products was mainly in the blood.

4) metabolism

As an endogenous human plasma protein, CI INH is not subject to metabolism by Cytochrome P450. No in vitro or in vivo metabolism or excretion studies were conducted as the expected consequence of metabolism of a glycoprotein is via degradation to small peptides and individual amino acids.

5) excretion

No specific studies on pharmacokinetic interactions of CI INH (Cinryze) have been performed.

6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)

No other pharmacokinetic studies with CI INH (Cinryze) have been performed.

7) other pharmacokinetic studies

4. Toxicology:

1) Single dose toxicity

The toxicity of CI INH (Cinryze) was assessed in male and female Sprague-Dawley rats in a two-phase (acute and repeat dosing) study (DD0004). In the acute dose phase, rats were administered CI INH (Cinryze) at doses of 0, 20, 100, and 400 U/kg IV. There were neither clinical signs nor effects on body weight, food consumption,

hematology, or clinical chemistry. No necropsy findings or effects on organ weight were attributed to the administration of C1 INH (Cinryze).

In the repeat-dose phase of the study (DD0004), rats were treated with C1 INH (Cinryze) at a single dose level of 400 U/kg/day IV for 7 days. As in the acute-dose phase of the study, C1 INH (Cinryze) was well tolerated following repeated daily dosing.

In a definitive GLP 14-day toxicity study (DD0002), male and female rats were treated once daily with C1 INH (Cinryze) at doses of 0, 20, 100, or 400 U/kg/day IV. There was no treatment-related mortality, alterations in body weight gain, food consumption, ophthalmoscopy, or urinalysis. Hematology parameters (Hb, RBC, HCT, MCH, MCHC, platelets, reticulocytes, neutrophils, eosinophils, basophils, fibrinogen, PT, and APTT) were not influenced by doses up to 400 U/kg following acute or repeated dosing. White blood cell count, particularly lymphocytes and monocytes were statistically increased compared to vehicle control animals at Day 15 in female animals at all doses. This finding was not observed in males and was not dose-dependent.

2) Repeated dose toxicity

There were no toxicologically significant changes in any clinical chemistry parameters following acute or repeat dosing.

A significant increase in relative spleen weight was noted in both sexes at 400 U/kg. A slight increase in relative lung weight was noted at the same dosage. Notable inflammatory changes in the lungs and spleen germinal center hypertrophy were noted at 400 U/kg.

A dose-dependent positive IgG and anti-C1 INH response was observed in most animals. There was a positive trend in anti-C1 INH response as a function of dose. These results were not unexpected based on the species dissimilarity of a human protein administered to a rat. Although histopathology findings were noted in the lungs and spleen following repeated daily administration of C1 INH (Cinryze) in rats for 14 days, these effects were minor and the toxicological significance of these was equivocal, therefore the No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) was considered to be 400 U/kg.

3) Genotoxicity:

in vitro

in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)

No genotoxicity studies were performed as C1 INH is unlikely to interact directly with DNA or other chromosomal material, in accordance with current guidelines outlined in ICH S6(R1).

4) Carcinogenicity:

long-term studies

short-term studies or mid-term studies

In accordance with ICH S6(R1), no carcinogenicity studies were performed on the basis that such studies are generally inappropriate for human plasma-derived pharmaceuticals.

additional studies

5) Reproductive and developmental toxicity:

effects on fertility and early embryonic development

No studies were performed with C1 INH (Cinryze).

In the definitive GLP embryo-fetal toxicity study (DD0003), rats were dosed with 0, 20, 100, and 400 U/kg/day of C1 INH (Cinryze). Animals were dosed intravenously from gestation day (GD) 6 until GD 17 and euthanized on GD 20, and the status of each implantation was recorded. Similar results were obtained in both dose range-finding and definitive studies. There were no clinical observations during the treatment period or necropsy findings that were considered to be treatment related. Mean body weight gains and food consumption were similar in all groups. Pregnancy performance values were similar in all groups. Under the conditions of the definitive study, 400 U/kg/day was identified as the NOAEL for both maternal and fetal effects.

embryotoxicity

prenatal and postnatal toxicity studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed

No studies were performed with C1 INH (Cinryze).

No studies were performed with C1 INH (Cinryze).

6) local tolerance

Local tolerance was evaluated in toxicity studies. Within studies DD0002 and DD0004, vascular effects of C1 INH (Cinryze) application were evaluated histopathologically at the site of tail vein administration and revealed good tolerability. Some irritant effects have been observed, but can be explained with application of human proteins in rats. Furthermore, clinical data is available and show low incidence of local reactions.

7) additional toxicity studies:

antigenicity (antibody response)

An immunogenicity study in rabbits with an earlier generation C1 INH product (C1 esterase inhibitor-high purity [C1 INH-HIP]) determined that pasteurization during the manufacturing process did not result in the formation of neo-epitopes on the C1 INH protein (DD0005). In both groups of immunized rabbits, anti-C1 INH responses were detectable after one week following a single immunization. Subsequent detailed analysis comparing non-pasteurized C1 INH intermediate product and pasteurized final C1 INH product did not detect any antibodies that were specifically directed against pasteurized C1 INH protein and not to non-pasteurized C1 INH protein.

immunotoxicity
study of the mechanisms of action
drug dependence

toxicity of metabolites

No studies were performed with C1 INH (Cinryze).

toxicity of impurities

The C1 INH-HP product was evaluated for potential thrombogenicity both in vitro and in vivo (DD0007). In vitro tests indicated that C1 INH-HP did not contain activated vitamin K-dependent coagulation factors, thought to be responsible for thrombogenic side effects. Within the in-vivo thrombogenicity testing (Wessler test), using also C1 INH-HP, a thrombogenic threshold was defined at doses greater than 200 U/kg.

other

In more recent rat toxicity studies, no signs of thrombogenic potential were observed at doses up to 400 U/kg/day C1 INH (Cinryze) administration for a period of 14 days (DD0002).

Therefore, the potential for a thrombogenic effect is considered unlikely at the clinical dose ranges.

No specific in vivo pharmacology studies were performed with Cinryze. However, the the extensive knowledge of the pharmacodynamic properties of other C1 INH preparations, is also applicable to Cinryze and summarized in the dossier.

Pharmacokinetic of C1 INH was assessed as part of the toxicity studies in rats treated with Cinryze at dose levels of 20, 100 and 400 U/kg. Following single-dose IV administration, the exposure as reflected by area under the plasma concentration-time (AUClast) values, increased dose-proportionally. The highest AUClast values were achieved after administration of 400 U/kg, resulting in values of 83452 and 75378 mU·h/mL in males and female rats, respectively. The terminal half-life of C1 INH ranged between 6.5 and 8.5 hours.

5. Conclusions on non-clinical study


Results of single dose and repeat dose toxicity studies in rats revealed no safety signals over the dose range tested, the NOAEL was considered to be 400 U/kg.

C1 INH was tested for reproductive toxicity, local tolerance and thrombogenicity, and was found to be without notable toxicity. Immunotoxicity study revealed no additional immunogenicity as compared to nonpasteurized C1 INH.

To provide an estimate of functional activity exposure margins

between the rat studies and the clinical dose, exposure data from a clinical study with Cinryze completed in HAE patients using a dose of 1000 U IV Cinryze were used. In the clinical study (LEVP 2006-5), the baseline-corrected mean AUC_{last} was 24.5 U·h/mL. In rats, the functional activity levels after 14-day treatment with 400 U/kg C1 INH (Cinryze) corresponded to a mean AUC_{last} of 107.4 and 94.6 U·h/mL in male and female rats, respectively. Based on these clinical pharmacokinetic data, the 400 U/kg/day dose of C1 INH (Cinryze) in rats provide an approximate 4-fold margin to the expected clinical exposure in HAE patients following a single 1000 U/person dose. Based on dose, the results of toxicity testing revealed no safety signals up to doses corresponding to 28-fold the recommended human dose (which is 1000 IU), based on an average adult body weight of 70 kg. Thus, from the presented nonclinical data no safety concerns arise against the use of C1 INH (Cinryze) in the intended dose range.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


(signature)
MUYCHE PIETER
(full name)

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

Clinical Trial Report

- | | |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | Cinryze (C1 Esterase Inhibitor [Human]) |
| 2. Applicant | |
| 3. Manufacturer | |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> X yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | Biological: C1 esterase inhibitor [human] (C1INH-nf) |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | LEVP 2005-1/Part A |
| 6. Clinical trial phase | Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled
Study start date: June 2005 |
| 7. Period of the clinical trial | Results first submitted date: 17 March 2010
Results first posted date: 2 June 2010 |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | United States |
| 9. Number of study participants | 83 subjects with HAE – 71 randomized (36 Cinryze, 35 placebo); 12 open-label only |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | Safety and efficacy for the treatment of acute HAE attacks
Allocation: Randomized |
| 11. Design of the clinical trial | Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double (Participant, Investigator)
Primary Purpose: Treatment |
| 12. Main inclusion criteria | Subjects could be eligible, if they had a confirmed diagnosis of HAE with evidence of a low C4 level and either a low C1 INHC1 INH antigenic level, low C1 |

- INHCl INH functional level, or a known HAE causing C1 INHCl INH mutation and age ≥ 6 years. The exclusion criteria included: low C1q level; history of a B-cell malignancy; presence of an anti-C1 INHCl INH antibody; history of allergic reaction to C1 INHCl INH or other blood/plasma products; pregnancy; narcotic addiction, narcotic pain medication within 7 days prior to the attack. Within four hours of experiencing an “defining symptom” – acute moderate or severe HAE attack of the abdomen (with abdominal pain), face (without airway involvement), or external genitalia (with swelling of scrotum or vulva) the subject was to be further evaluated for eligibility to be randomized.
- Biological: C1 esterase inhibitor [human] (C1INH-nf), 1,000 Units (U) of C1INH-nf administered intravenously (IV). If there was no response to treatment 60 minutes after the first dose, a second 1,000 U dose could be administered.
- Placebo (saline). Matching placebo (saline) administered IV. If there was no response to treatment 60 minutes after the first dose, a second placebo (saline) dose could be administered.
- After infusion with study drug, subjects evaluated the severity of their “defining symptom” every 15 minutes for 4 hours or until substantial relief of symptoms occurred by using the following scale: “Absent now and before”, “Absent now but present before”, “Present, symptoms new”, “Present, symptoms worse or the same” and “Present, symptoms better”. These assessments were used to identify the time to the beginning of unequivocal relief (primary efficacy endpoint), defined as the first of 3 consecutive reports of either “present, symptoms better” or “absent now but present before” or “absent now and before” verifying substantial relief.
- Secondary efficacy endpoints included:
- percentage of subjects with beginning of unequivocal relief of the defining symptom within 4 hours following initial randomized treatment;
 - time to complete resolution of the attack (recorded at the 3-day telephone follow-up);
 - effects of treatment on C1 INH and complement C4 levels (see PK part of AR).
- Additional analyses were performed on:
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength
14. Comparator, dose, method of administration, strength
15. Concomitant therapy
16. Efficacy evaluation criteria

- rating of symptom pain intensity using a visual analog scale (VAS);
- hospitalization following treatment with Cinryze for laryngeal attacks;
- use of rescue treatment (i.e., Cinryze and narcotics).

17. Safety evaluation criteria

Time-to-event data were compared between treatment groups by means of a Proportional Hazards Regression (PHR) model including factors 'treatment' and 'centre'. Treatment effects were described by means of the hazard ratio, including the corresponding 95%-confidence interval. Median time to event and its 95% confidence interval were calculated by means of the Kaplan-Meier estimator. The Kaplan-Meier estimates were displayed graphically. Continuous or ordinal variables were compared between treatments either using an analysis of variance (ANOVA) including treatment and centre or a Wilcoxon-rank sum test. The Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by centre was used to compare treatment groups for categorical variables.

18. Statistical methods

In addition to the ITT dataset an Efficacy dataset was defined excluding three patients who were retrospectively assessed as not having had a "true" HAE attack. Primary endpoint was analysed in both ITT and Efficacy datasets, while most secondary analyses were not performed on the ITT dataset but on the 'Efficacy dataset'.

For primary efficacy endpoint analysis, subjects who withdrew from the study or received rescue treatment were censored at the time of withdrawal/rescue treatment, and subjects who did not achieve unequivocal relief within 4 hours were censored at 4 hours.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

With respect to age, gender and height, both treatment groups were balanced. With respect to weight subjects randomized to Cinryze were slightly heavier than those randomised to placebo (median weights: Cinryze – 78.5 kg, Placebo – 69.6 kg).

Table 1: Demographic characteristics (ITT Dataset Study LEVP 2005-1/Part A)

Variable	Statistic	Cinryze (N=36)	Placebo (N=35)	Open-label C1INH-nf [1] (N=12)
Age (years):	n	36	35	12
	Mean	36.6	37.0	36.3
	SD	17.68	13.76	19.42
	Median	36.5	38.0	36.5
	Range	6 - 75	9 - 64	9-73
Gender, n (%)	Male	9 (25.0)	7 (20.0)	6 (50.0)
	Female	27 (75.0)	28 (80.0)	6 (50.0)
Ethnic Origin, n (%)	White/Caucasian	34 (94.4)	32 (91.4)	9 (75.0)
	Black/African American	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (16.7)
	Hispanic/Latino	1 (2.8)	2 (5.7)	1 (8.3)
	Asian	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
	Other	0	0	0
Weight (kg)	n	35	35	12
	Mean	80.49	77.63	78.53
	SD	27.996	22.163	30.323
	Median	78.50	69.60	71.35
	Range	24.5 - 149.6	52.6 - 149.2	34.9 - 158.8
Height (cm)	n	35	35	12
	Mean	163.29	167.67	166.83
	SD	14.009	10.360	16.692
	Median	166.10	166.40	168.00
	Range	116.1 - 177.8	147.3 - 200.7	128.3 - 190.5

Data Source: Section 14, Table 14.2.2 and Appendix 16, Listing 16.2.4

20. Efficacy results

The single pivotal study LEVP 2005-1/A supporting the indication for the treatment of acute HAE attacks showed result which are statistically borderline for the ITT dataset (p=0.048) while more pronounced for the Efficacy dataset (p=0.017). In this study a fixed dose regimen of 1000 U (irrespective of body weight) was applied. Based on these statistically weak results together with the need for a second dose at 60 minutes and for further rescue Cinryze treatment at 4 hours in 67% and 42% of subjects, respectively, the CHMP questioned the appropriateness of the proposed dosing

21. Safety results

regimen, particularly for patients with severe attacks. Evaluation of additional PK data showed no correlation between PK parameters and applied dose normalized to body weight. No correlation between dose/kg and time to unequivocal relief of HAE attack was found in data from study LEVP 2005-1/Part A thus suggesting, that the amount of C1 INH administered does not directly influence the start of resolution from an attack. It has to be noted that for relief times more than one hour, the data represent mixed subjects having received a single or two separate doses and are therefore difficult to interpret. However, the lack of correlation supports the strategy of a simple, fixed dose regimen independent from body weight.

Therefore, taking into account also that clinical efficacy is shown for proposed dosage, a fixed dose regimen was considered acceptable by the CHMP. This is further substantiated by evidence that reaching certain concentration of C1 INH is not always necessary in order to prevent or treat HAE attacks.

C1 INH when given as replacement therapy is not expected to have an adverse safety profile other than the known potential problems associated with any blood-derived product and possible AEs specific to any C1 INH, namely immunogenicity and thrombogenicity.

22. Conclusion

Available efficacy data for the indication of treatment of HAE attacks from the pivotal trial is of borderline significance. Taking into account also the additional support by further analyses there is however sufficient evidence of efficacy. It is noted that the overall dose finding is not optimal, however the CHMP considers based on the totality of the data that a fixed dose independent from body weight is acceptable, since efficacy is shown and there is no evidence that other dosing would be more efficient.

1. Name of the medicinal product (number of

Cinryze (C1 Esterase Inhibitor [Human])

registration certificate, if available)

2. Applicant

3. Manufacturer

4. Trials conducted: yes no If not, substantiate

1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned

5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code

6. Clinical trial phase

7. Period of the clinical trial

8. Countries where the clinical trial was conducted

9. Number of study participants

10. Goal and secondary objectives of the clinical trial

11. Design of the clinical trial

12. Main inclusion criteria

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength

Biological: C1 esterase inhibitor [human] (C1INH-nf)

LEVP 2005-1/Part B

Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover

Study start date: September 2005
Results first submitted date: 17 March 2010
Results first posted date: 3 June 2010

United States

26 subjects with HAE – 25 randomized (Cinryze/Placebo: 12, Placebo/Cinryze: 12, 1 randomized not treated); 1 open-label only

Safety and efficacy for the prevention of HAE attacks

Allocation: Randomized
Intervention Model: Crossover Assignment
Masking: Double (Participant, Investigator)
Primary Purpose: Prevention

All subjects enrolled in Part B had been enrolled in Part A or met the inclusion criteria of Part A. The subjects selected for enrollment in Part B were those with relatively frequent angioedema attacks (at least 2/month on average), age \geq 6 years, normal C1q level, documented HAE (low C4 level and one of the following criteria: low C1INH antigenic level or, normal C1INH antigenic level and a low C1INH functional level or, a known HAE-causing C1INH mutation). Before inclusion in part B, the subjects were again assessed for the inclusion and exclusion criteria of Part A.

Experimental: C1INH-nf First, then Placebo
1,000 Units (U) of C1INH-nf administered intravenously (IV) every 3 to 4 days (approximately twice weekly) for 12 weeks, followed by matching placebo (saline)

	<p>administered IV every 3 to 4 days for 12 weeks.</p> <p>Interventions:</p> <p>Biological: C1 esterase inhibitor [human] (C1INH-nf)</p> <p>Drug: Placebo (saline)</p> <p>Experimental: Placebo First, then C1INH-nf</p> <p>Matching placebo (saline) administered IV every 3 to 4 days (approximately twice weekly) for 12 weeks, followed by 1,000 U of C1INH-nf administered IV every 3 to 4 days for 12 weeks.</p> <p>Interventions:</p> <p>Biological: C1 esterase inhibitor [human] (C1INH-nf)</p> <p>Drug: Placebo (saline)</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Described above
15. Concomitant therapy	<p>Dose of 17-alpha-alkylated androgens or epsilon-aminocaproic acid had to be stable during Part B but could be decreased before entry in Part B of the study, in which case the entry was postponed for a month.</p> <p>Subjects were given diary cards and instructed to evaluate symptoms over the prior 24 hours.</p> <p>Primary efficacy endpoint was number of HAE attacks during each therapy period (Cinryze vs. placebo). Number of attacks was determined based on entries in diary cards by subjects and additionally by at least weekly evaluation by study personnel.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Secondary efficacy endpoints included:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Average severity of attacks during each therapy period - Average duration of attacks during each therapy period - Number of open-label Cinryze infusions during each therapy period - Number of days of swelling
17. Safety evaluation criteria	
18. Statistical methods	<p>A generalized linear model was planned to compare the number of attacks of angioedema during each treatment period, normalized for the number of days the subject participated in that period. Anticipating Poisson distributed data the GEE method as implemented in the SAS statistical procedure PROC GENMOD was used. Secondary parameters were compared by means of Fisher's exact test (number of subjects dropping out at each treatment period) or a Wilcoxon Signed Rank test in case of continuous or ordinal variables (e.g. average</p>

severity of attacks, average duration of attacks). The Efficacy Dataset consisted of all subjects randomized into one of two therapy sequences, who completed dosing in Period 1 and received at least one dose of study drug in the crossover phase, Period 2.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

Table 1: Demographic characteristics (Efficacy Dataset Study LEVP 2005-1/Part B)

Variable	Statistic	Treatment Sequence		Total (N=22)
		Cinryze/Placebo (N=11)	Placebo/Cinryze (N=11)	
Age (years)	n	11	11	22
	Mean	41.7	34.5	38.1
	SD	19.27	14.76	17.06
	Median	40.0	35.0	38.5
	Range	14/73	9/64	9/73
Gender, n (%)	Male	2 (18.2)	0	2 (9.1)
	Female	9 (81.8)	11 (100.0)	20 (90.9)
Ethnic Origin n (%)	White/Caucasian	10 (90.9)	11 (100.0)	21 (95.5)
	Black/African American	1 (9.1)	0	1 (4.5)
	Hispanic/Latino	0	0	0
	Asian	0	0	0
	Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Other	0	0	0
Weight (kg)	n	9	9	18
	Mean	70.48	76.33	73.41
	SD	9.246	25.647	18.944
	Median	70.60	64.30	69.25
	Range	55.1/87.1	37.6/113.9	37.6/113.9
Height (cm)	n	9	9	18
	Mean	166.17	163.17	164.67
	SD	6.892	8.722	7.790
	Median	165.10	160.00	165.10
	Range	152.4/177.8	149.0/175.3	149.0/177.8

Data Source: Section 14 Table 14.2.2 and Appendix 16.2.1.116.3.4

20. Efficacy results


21. Safety results

Risk of thrombosis within indwelling catheters in situ for long-term prophylaxis corresponds to the normal risk of indwelling cannulae. The Applicant will monitor thrombotic/thromboembolic events in clinical studies and post-marketing and report them regularly. In any case, the decision to start long-term prophylaxis has to be balanced very carefully in each individual case and should be restricted to severely affected patients who are intolerant to or insufficiently protected by oral prevention treatments or patients who are inadequately managed with repeated acute treatment.

22. Conclusion

For long-term prophylaxis efficacy has been demonstrated to be statistically significant in all endpoints. In view of the limitation of the data, the indication was restricted to the most severely affected patients, who are intolerant to or insufficiently protected by other, less invasive prophylactic treatments, or patients who are unsuitable for on-demand therapy. Additional data from an ongoing dose-escalating study in long-term prevention will become available and are requested to be provided post-licensure to further explore the optimal dose regimen.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



(signature)
Pieter Huyghe, Geront

(full name)

Додаток 30

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

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського препарату (за наявності номер реєстраційного посвідчення): Сінрайз (С1 інгібітор (людини))
2. Заявник
3. Виробник
4. Проведені дослідження: Так Ні Якщо ні, обґрунтувати

- 1) тип лікарського препарату, стосовно якого було проведено чи заплановано реєстрацію Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С1ІНН-пф)
5. Повна назва клінічного випробування, код клінічного випробування LEVP 2005-1/Частина А
6. Фаза клінічного випробування Фаза 3, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування
7. Період проведення клінічного випробування Дата початку дослідження: червень 2005 року
Результати вперше надані: 17 березня 2010 року
Результати вперше опубліковані: 2 червня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних 83 суб'єкти з САН — 71 рандомізовані за групами (36 Сінрайз, 35 плацебо); 12 лише у відкритому випробуванні

10. Основна мета і вторинні цілі клінічного випробування Безпека й ефективність лікування гострих нападів САН
11. Дизайн клінічного випробування Розподіл: Рандомізований
Модель втручання: Метод паралельних груп
Маскування: Подвійне (учасник, дослідник)
Основна мета: Лікування
12. Основні критерії включення Суб'єкти відповідали критеріям включення у дослідження, якщо у них був підтверджений діагноз САН з ознаками низького рівня С4 та або низького рівня антигену С1 ІНН С1 ІНН, низького функціонального рівня С1 ІНН С1 ІНН, або підтвердженого САН, що викликає мутацію С1 ІНН С1 ІНН, та віком ≥ 6 років. Критеріями невключення були: низький рівень С1 q; наявність в

	<p>анамнезі В-клітинного злоякісного новоутворення; наявність антитіл до С1 ІННС1 ІНН; наявність в анамнезі алергічної реакції на С1 ІННС1 ІНН або інші продукти крові/плазми; вагітність; наркотична залежність, застосування наркотичних анальгетиків протягом 7 днів до нападу. Протягом чотирьох годин з моменту появи "визначального симптому" – гострого помірного або важкого нападу САП в області живота (з болем в животі), обличчя (без ураження дихальних шляхів) або зовнішніх статевих органів (з набряком мошонки або вульви) – суб'єкт повинен був пройти подальшу оцінку щодо відповідності критеріям рандомізації.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С1ІНН-пГ). 1000 одиниць (ОД) С1ІНН-пГ для внутрішньовенного (в/в) введення. У разі відсутності будь-якої відповіді на лікування через 60 хвилин після першого введення, можна було ввести другу дозу в кількості 1000 ОД.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо (фізіологічний розчин). Відповідне плацебо (фізіологічний розчин) вводили в/в. У разі відсутності будь-якої відповіді на лікування через 60 хвилин після першого введення, можна було ввести другу дозу плацебо (фізіологічного розчину).</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Після інфузії досліджуваного препарату суб'єкти проводили оцінку тяжкості свого "визначального симптому" кожні 15 хвилин протягом 4 годин або допоки не виникало істотне полегшення симптомів, використовуючи наступну шкалу: "Відсутній зараз і раніше", "Відсутній зараз, але присутній раніше", "Присутній, нові симптоми", "Присутній, погіршення симптомів або ті ж самі" і "Присутній, покращення симптомів". Проведення такої оцінки використовувалося для визначення часу до початку настання явного полегшення (первинна кінцева точка ефективності), що визначається як перше з 3 послідовних повідомлень про або "присутній, покращення симптомів", або "відсутній зараз, але присутній раніше", або "відсутній зараз і раніше", що підтверджує факт істотного полегшення. Вторинні кінцеві точки ефективності включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - відсоток суб'єктів із часом настання явного полегшення визначального симптому впродовж 4 годин після початкового рандомізованого лікування; - час до повного розрешення нападу (ресструється під час 3-денного спостереження в телефонному режимі); - вплив лікування на рівень С1 ІНН і компоненту С4 комплементу (див. частину ФК розділу "Побічні реакції").

Додаткові аналізи були проведені щодо:

- оцінки інтенсивності симптомів болю за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS);
- госпіталізації після лікування за допомогою Сінрайз при ларингеальних нападах;
- використання резервної терапії (наприклад, Сінрайз і наркотичні засоби).

17. Критерії оцінки безпеки

18. Статистичні методи

Дані про час до настання події порівнювалися між групами лікування за допомогою моделі пропорційної регресії ризиків (PHR), що включає фактори "лікування" і "медичний центр". Ефекти лікування описувалися за допомогою відношення ризиків, що включає відповідний 95%-ий довірчий інтервал. Медіана часу до настання події та її 95% довірчий інтервал розраховувалися за допомогою оцінки Каплана-Мейєра. Результати оцінки Каплана-Мейєра були представлені графічно. Безперервні або порядкові змінні порівнювалися між методами лікування за допомогою або дисперсійного аналізу (ANOVA), що включає лікування і медичний центр, або критерію суми рангів Вілкоксона. Для порівняння груп лікування за категоріальними змінними використовувався критерій Кохрана-Мантлеля-Гензеля (CMH), стратифікований згідно з центром.

Додатково до набору даних залежно від призначеного втручання (ІТТ) був визначений набір даних ефективності, що виключає трьох пацієнтів, які ретроспективно були оцінені як такі, в кого не було "істинного" нападу САП. Первинна кінцева точка була проаналізована в наборах даних ІТТ, і ефективності, в той час як більшість аналізів вторинної кінцевої точки проводилися не на основі набору даних ІТТ, а на основі набору даних ефективності.

Для аналізу первинної кінцевої точки ефективності суб'єкти, які вийшли з дослідження або отримали терапію резерву, були цензуровані в момент виходу/отримання терапії резерву, а суб'єкти, в яких не настало явного полегшення протягом 4 годин, були цензуровані через 4 години.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Що стосується віку, статі та зросту, обидві групи лікування були збалансовані. Що стосується маси тіла, суб'єкти, рандомізовані в групу застосування Сінрайз, мали дещо більшу масу тіла, ніж пацієнти, рандомізовані в групу плацебо (медіана маси тіла: Сінрайз - 78,5 кг, плацебо - 69,6 кг).

Таблиця 1: Демографічні показники (набір даних ІТТ дослідження LEVP 2005-1/Частина А)

Змінна	Статистичний параметр	Сінрайз (N=36)	Плацебо (N=35)	Немаскований СІМН-пг [1] (N=12)
Вік, років	n	36	35	12
	Середнє значення	36,8	37,0	36,3
	Стандартне відхилення	17,68	13,76	19,42
	Медіана	36,5	38,0	36,5
	Діапазон	6 - 75	9 - 64	9 - 73
Стать, n (%)	Чоловіча	9 (25,0)	7 (20,0)	6 (50,0)
	Жіноча	27 (75,0)	20 (80,0)	6 (50,0)
Етнічне походження, n (%)	Представники європейської раси	34 (94,4)	32 (91,4)	5 (75,0)
	Представники негроїдної раси/афроамериканці	1 (2,8)	1 (2,9)	2 (16,7)
	Іспанці/латиноамериканці	1 (2,8)	2 (5,7)	1 (8,3)
	Азійці	0	0	0
	Індіанці/корінні народи Аляски	0	0	0
	Корінні жителі Гавайських островів/народи Тихоокеанських островів	0	0	0
	Інші	0	0	0
Маса тіла, кг	n	35	35	12
	Середнє значення	80,49	77,63	78,53
	Стандартне відхилення	27,955	22,103	30,323
	Медіана	78,50	69,60	71,35
	Діапазон	24,5 - 149,6	52,6 - 149,2	34,9 - 158,8
Зріст, см	n	35	35	12
	Середнє значення	163,29	167,67	166,83
	Стандартне відхилення	14,009	10,360	16,692
	Медіана	166,10	156,40	168,00
	Діапазон	116,1 - 177,8	147,3 - 200,7	128,3 - 190,5

Джерело даних: розділ 14, таблиця 1-1.2.2 та податок 16, перелік 16.2.1

20. Результати ефективності

Єдине опорне дослідження LEVP 2005-1/A, що підтверджує показання для лікування гострих нападів САН, продемонструвало результати, які є статистично неоднозначними для набору даних ІТТ ($p=0,048$), проте більш яскраві для набору даних ефективності ($p=0,017$). У цьому дослідженні застосовувався режим фіксованої дози в кількості 1000 ОД (незалежно від маси тіла). На підставі цих статистично слабких результатів та необхідності застосування повторної дози через 60 хвилин і подальшого лікування резерву препаратом Сінрайз через 4 години у 67% і 42% суб'єктів відповідно, Комітет з лікарських препаратів для медичного застосування (СІМР) поставив під сумнів доцільність запропонованого режиму дозування, зокрема у пацієнтів з важкими нападами. Оцінка додаткових даних ФК не виявила жодної

кореляції між параметрами ФК і застосовуваною дозою, нормалізованою до маси тіла. Згідно з даними, отриманими в ході дослідження LEVP 2005-1/Частина А не було виявлено жодної кореляції між дозою/кг і часом до явного розриву нападу САН, що дозволяє припустити, що кількість введеного інгібітора СІ безпосередньо не впливає на початок розриву нападу. Слід зазначити, що дані значень часу до настання полегшення, які стаповлять більше однієї години, продемонстровані на основі змішаних суб'єктів, які отримали одну або дві окремі дози, і тому важко піддаються інтерпретації. Проте відсутність кореляції свідчить на користь стратегії простого режиму з фіксованою дозою незалежно від маси тіла.

Таким чином, також беручи до уваги, що застосування запропонованої дози демонструє клінічну ефективність, режим фіксованої дози був визнаний СНМР як прийнятний. Це додатково підтверджується доказами того, що досягнення певної концентрації СІ ІНН не завжди необхідно з метою запобігання або лікування нападів САН.

Очікується, що інгібітор СІ при призначенні в якості замісної терапії не продемонструє несприятливого профілю безпеки, крім відомих потенційних проблем, пов'язаних з будь-яким препаратом-похідним крові, та можливих ПР, властивих для будь-якого СІ ІНН, а саме імуногенності й тромбогенності.

Наявні дані про ефективність для призначення лікування нападів САН, отримані в результаті опорного дослідження, демонструють неоднозначну достовірність. Проте, беручи до уваги також додаткове підтвердження з боку подальших аналізів, існує достатньо доказів ефективності. Відзначається, що загальний висновок щодо дози не є оптимальним, однак СНМР вважає, ґрунтуючись на сукупності даних, що фіксована доза, незалежна від маси тіла, є прийнятною, оскільки спостерігалася ефективність, і немає жодних доказів того, що інші дози були б ефективнішими.

21. Результати безпеки

22. Висновок

1. Назва лікарського препарату (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Сінрайз (С1 інгібітор (людини))
2. Заявник	
3. Виробник	
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського препарату, стосовно якого було проведено чи заплановано реєстрацію	· Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С11NH-nf)
5. Повна назва клінічного випробування, код клінічного випробування	LEVP 2005-1/Частина В
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне випробування
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: вересень 2005 року Результати вперше надані: 17 березня 2010 року Результати вперше опубліковані: 3 червня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	26 суб'єктів із САН --- 25 рандомізовані за групами (Сінрайз/плацебо: 12, плацебо/Сінрайз: 12, 1 рандомізований не отримував лікування); 1 лише у відкритому випробуванні
10. Основна мета і вторинні цілі клінічного випробування	Безпека й ефективність для профілактики нападів САН
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: Рандомізований Модель втручання: Метод перехресних груп Маскування: Подвійне (учасник, дослідник) Основна мета: Профілактика
12. Основні критерії включення	Всі суб'єкти, включені в частину В, були попередньо залучені в частину А або відповідали критеріям включення в частину А дослідження. У суб'єктів, відібраних для участі в частині В, спостерігалися відносно часті напади ангіоневротичного набряку (в середньому не менше 2 разів на місяць), їхній вік становив ≥ 6 років, з нормальним рівнем С1q, встановленим САН (низький рівень С4 й один із наступних критеріїв: низький рівень антигенів С1NH або нормальний рівень антигенів С1 INH і низький функціональний рівень С1 INHC1 INH або відома мутація С1 INHC1 INH, що спричинює САН). Перед включенням в частину В суб'єкти знову оцінювалися на відповідність критеріям включення і невключення до Частини А.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб застосування, сила дії	Експериментальний: спершу С11NH-nf, потім плацебо 1000 одиниць (ОД) С11NH-nf вводять внутрішньовенно (в/в) кожні 3-4 дні (приблизно два

рази на тиждень) протягом 12 тижнів, після чого відповідне плацебо (фізіологічний розчин) вводять в/в кожні 3-4 дні протягом 12 тижнів.

Втручання:

Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С11NH-nf)

Препарат: плацебо (фізіологічний розчин)

Експериментальний: спершу плацебо, потім С11NH-nf

Відповідне плацебо (фізіологічний розчин) вводили в/в кожні 3-4 дні (приблизно двічі на тиждень)

протягом 12 тижнів, а потім 1000 ОД С11NH-nf вводили в/в кожні 3-4 дні протягом 12 тижнів.

Втручання:

Біологічний: інгібітор С1-естерази [людський] (С11NH-nf)

Препарат: плацебо (фізіологічний розчин)

Описаний вище

Доза 17-альфа-алкільованих андрогенів або епсилон-амінокапронової кислоти повинна була бути стабільною впродовж Частини В, але могла бути зменшена до початку включення в Частину В дослідження. І в цьому випадку включення було відкладено на місяць.

Суб'єктам були видані щоденники пацієнта та було надано інструкції з оцінки симптомів протягом попередніх 24 годин.

Первинною кінцевою точкою ефективності була кількість нападів САП протягом кожного з періодів терапії (Сінрайз порівняно з плацебо). Кількість нападів визначалася на підставі записів суб'єктів у щоденниках пацієнта і додатково принаймні щотижневою оцінкою з боку персоналу дослідження. Вторинні кінцеві точки ефективності включали:

- Середню тяжкість нападів протягом кожного з періодів терапії
- Середню тривалість нападів протягом кожного з періодів терапії
- Кількість незамаскованих інфузій Сінрайз протягом кожного з періодів терапії
- Кількість днів, протягом яких спостерігався набряк

Була розроблена узагальнена лінійна модель для порівняння кількості нападів ангіоневротичного набряку протягом кожного з періодів лікування, нормалізована за кількістю днів, протягом яких суб'єкт брав участь у цьому періоді. Передбачаючи експоненціальний розподіл даних, був використаний метод узагальнених оцінювальних рівнянь (GEE).

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

15. Супутня терапія

16. Критерії оцінки ефективності

17. Критерії оцінки безпеки

18. Статистичні методи

реалізований в статистичній процедурі SAS PROC GENMOD.

Вторинні показники порівнювалися за допомогою точного критерію Фішера (кількість суб'єктів, які вибули в кожен з періодів лікування) або знакового рангового критерію Вілкоксона у випадку безперервних або порядкових змінних (наприклад, середня тяжкість нападів, середня тривалість нападів).

Набір даних ефективності складався з усіх суб'єктів, рандомізованих в одну з двох послідовностей терапії, які завершили прийом в 1 Періоді й отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату в перехресній фазі в 2 Періоді.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Таблиця 1: Демографічні показники (набір даних ефективності дослідження LEVP 2005-1/Частина B)

Змінна	Статистичний параметр	Послідовність лікування		Всього (N=22)
		Сітраїз/плацебо (N=11)	Плацебо/Сітраїз (N=11)	
Вік, років	n	11	11	22
	Середнє значення	41.7	34.5	38.1
	Стандартне відхилення	19.27	14.76	17.16
	Медіана	40.0	35.0	38.5
	Діапазон	14/73	9/64	9/73
Стать, n (%)	Чоловіча	2 (18.2)	0	2 (9.1)
	Жіноча	9 (81.3)	11 (100.0)	20 (90.5)
Етнічне походження, n (%)	Представники європеїдної раси	10 (90.9)	11 (100.0)	21 (95.5)
	Представники негроїдної раси/афроамериканці	1 (9.1)	0	1 (4.5)
	Іспанці/латиноамериканці	0	0	0
	Азійці	0	0	0
	Корінні жителі Гавайських островів/народи Тихоокеанських островів	0	0	0
	Індіанці/корінні народи Аляски	0	0	0
	Інші	0	0	0
	Невідомо	0	0	0
Маса тіла, кг	n	9	9	18
	Середнє значення	70.48	76.34	73.41
	Стандартне відхилення	9.245	25.647	18.544
	Медіана	70.50	64.30	69.25
	Діапазон	58.1/37.1	37.6/113.5	37.6/113.9
Зріст, см	n	9	9	18
	Середнє значення	166.17	163.17	164.67
	Стандартне відхилення	6.892	8.722	7.780
	Медіана	165.10	160.00	165.10
	Діапазон	152.4/177.8	149.0/175.3	149.0/177.3

Джерело даних: розділ 14 таблиці 14.2.2 та додаток 16.2, перелік 16.2.1

20. Результати ефективності


21. Результати безпеки

Ризик тромбозу постійних катетерів in situ для тривалої профілактики відповідає нормальному ризику постійних канюль. Заявник відстежуватиме тромботичні/тромбоеMBOLІчні події в клінічних дослідженнях і постреєстраційних випробуваннях і регулярно повідомлятиме про них. У будь-якому випадку рішення про початок довгострокової профілактики повинне бути дуже ретельно зважене в кожному окремому випадку і повинне обмежуватися пацієнтами у тяжкому стані, які не переносять пероральне профілактичне лікування або недостатньо захищені ним, або пацієнтами, ведення яких є неадекватним на основі повторного застосування невідкладного лікування гострих нападів.

22. Висновок

Ефективність довгострокової профілактики продемонстрована статистично значущі результати в усіх кінцевих точках. Враховуючи обмеженість даних, показання були обмежені до застосування у пацієнтами в найтяжчому стані, які не переносять пероральне профілактичне лікування або недостатньо захищені іншими, менш інвазивними видами профілактичного лікування, або пацієнтами, яким не підходить лікування "на вимогу". Додаткові дані будуть отримані на підставі дослідження довгострокової профілактики, яке триває, із використанням збільшення дози, та запитані до надання після отримання ліцензії для подальшого вивчення оптимального режиму дозування.

Заявник (власник
реєстраційного
повідчення)


(підпис)
Pieter Huysche, CEO
(НІБ)

Цей переклад з англійської мови на українську мову виконано та підтверджено агенцією перекладів "Task Force" (ТМ "Task Force" належить ТОВ "ГРУПА КОМПАНІЙ ФОРС").
Тел.: +380 98 400 8106.

Електронна адреса order@taskforce.com.ua;

Веб сторінка www.taskforce.com.ua

Директор Петренко О.В.

21.06.2020

В цьому документі прописано та пронумеровано 18 сторінок



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

Звіти про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського препарату (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Сінрайз (С1 інгібітор (людини))
1) тип лікарського препарату, стосовно якого було проведено чи заплановано реєстрацію	
2) Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Спеціальні фармакологічні дослідження <i>in vivo</i> із С1 ІНН (Сінрайз) не проводилися. Проте обширні знання в області фармакодинамічних властивостей інших препаратів С1 ІНН є також застосовними до Сінрайз, і узагальнено наведені у реєстраційному досьє.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження стосовно вторинної фармакодинаміки не проводилися, що вважається прийнятним з огляду на наявні знання про С1 ІНН.
3) фармакологія безпеки	С1 ІНН (Сінрайз) – це замісна терапія ендегенним ферментом у пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Оскільки нормальні ендегенні рівні С1 ІНН не створюють ризиків виникнення побічних ефектів зі сторони центральної нервової системи, дихальної чи серцево-судинної систем, доклінічні дослідження стосовно фармакологічної безпеки не проводилися, що вважається прийнятним з огляду на наявні знання про С1-ІНН. Дослідження тромбогенності представлені разом із наведеним обговоренням у розділі токсикології.
4) фармакодинамічні взаємодії	Спеціальні фармакологічні дослідження стосовно фармакодинамічної взаємодії препаратів із С1-ІНН (Сінрайз) не проводилися на піддослідних тваринах, ґрунтуючись на тому, що такі дослідження загалом є недоцільними для фармацевтичних препаратів, -отриманих з організму людини.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їхньої валідації	Розроблено і валідовано ELISA для визначення функціональності С1 ІНН у плазмі щурів з метою підкріплення оцінки токсикокінетики С1 ІНН (Сінрайз) у доклінічній токсикологічній програмі (DD0010). Додатково було розроблено та валідовано напівкількісний аналіз для

	визначення людських антитіл проти імуноглобуліну людини СІ ІНН у плазмі щурів, який використовувався для підкріплення дослідження токсичності та токсикокінетики при повторних введеннях впродовж 14 днів (DD0011).
2) абсорбція	Фармакокінетика СІ ІНН була встановлена у ході досліджень токсичності у щурів, які отримували терапію СІ ІНН (Сінрайз) у дозах 20, 100 і 400 Од/кг (DD0004). Після внутрішньовенного введення однієї дози дія препарату, як відображено площею під кривою значень "Концентрація в плазмі-час" (AUC_{last}), збільшувалася пропорційно дозі. Найвищі значення AUC_{last} були досягнуті після введення 400 Од/кг, і як результат – значення 83452 і 75378 мОд·год/мл у щурів чоловічої та жіночої статі відповідно. Кінцевий період напіввиведення СІ ІНН коливався від 6,5 до 8,5 години. Не було виявлено значних відмінностей, пов'язаних зі статтю, у системному застосуванні СІ ІНН, накопиченні, кліренсі плазми та об'ємі розподілу СІ ІНН.
3) розподіл	Спеціальні дослідження з визначення розподілу СІ ІНН (Сінрайз) не проводилися. Однак, враховуючи дані досліджень токсичності після одноразового та повторного введення у щурів, було прийнято вважати, що максимальні рівні концентрації в плазмі відповідають вимірній концентрації введеної дози та об'єму крові, що вказує на те, що розподіл препаратів СІ ІНН відбувається в основному в крові.
4) метаболізм	Як ендогенний білок плазми людини, СІ ІНН не піддається метаболізму цитохромом Р450. Не проводилося жодних досліджень метаболізму чи екскреції ні в умовах <i>in vitro</i> , ні <i>in vivo</i> , оскільки очікувана послідовність метаболізму глікопротеїну відбувається внаслідок розпаду на малі пептиди та окремі амінокислоти.
5) екскреція	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не проводилося жодних спеціальних досліджень щодо фармакокінетичної взаємодії СІ ІНН (Сінрайз).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не проводилося жодних інших фармакокінетичних досліджень із СІ ІНН (Сінрайз).
4. Токсикологія:	
1) Токсичність разової дози	Токсичність СІ ІНН (Сінрайз) була визначена у чоловічих і жіночих особин щурів лінії Спрег-Доулі в ході двофазного (однократне і повторне введення) дослідження (DD0004). У фазі однократного введення щурам вводили СІ ІНН (Сінрайз) у дозі 0, 20, 100 і 400 Од/кг в/в. Не спостерігалось ні клінічних ознак, ні впливу на масу тіла, споживання їжі, показники гематології чи біохімії. Не виявлено жодних результатів розтину чи впливу на масу органів, які б вважалися пов'язаними з введенням СІ ІНН (Сінрайз).

<p>2) Токсичність при повторних введеннях</p>	<p>У фазі повторних введень дослідження (DD0004) у щурів застосовували С1 ІНН (Сінрайз) у дозі на одне введення 400 Од/кг/день в/в протягом 7 днів. Як і в фазі однократного введення, С1 ІНН (Сінрайз) добре переносився при повторному щоденному введенні.</p> <p>У ході 14-денного дослідження токсичності (DD0002), що відповідає вимогам GLP, щури чоловічої та жіночої статі отримували С1 ІНН (Сінрайз) один раз на день у дозі 0, 20, 100 або 400 Од/кг/день в/в. Не виявлено смертності, порушень набору ваги тіла, споживання їжі, показників офтальмоскопії чи загального аналізу сечі, пов'язаних з терапією. На гематологічні показники (гемоглобін, еритроцити, гематокрит, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі, тромбоцити, ретикулоцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, фібриноген, ПЧ і ЛЧТЧ) дози до 400 Од/кг при однократному чи повторних введеннях не впливали. Рівень лейкоцитів, зокрема лімфоцитів і моноцитів, статистично підвищувався на 15 день у особин жіночої статі при всіх дозуваннях порівняно із тваринами з групи контролю розчинником. Такий ефект не спостерігався в особин чоловічої статі і не був дозозалежним.</p> <p>Не було виявлено токсикологічно значущих змін жодного із показників біохімії при однократному чи повторних введеннях.</p> <p>Значне збільшення відносної маси селезінки спостерігалось в особин обох статей при дозуванні 400 Од/кг. Незначне збільшення відносної маси легень спостерігалось при тому ж дозуванні. Помітні запальні зміни в легенях і гіпертрофія гермінативних центрів селезінки спостерігалися при дозуванні 400 Од/кг.</p> <p>Дозозалежна позитивна реакція на ІgG та анти-С1 ІНН спостерігалась у більшості тварин. Відмічено позитивну тенденцію у відповіді на анти-С1 ІНН в залежності від дози. Ці результати не були неочікуваними, враховуючи видову відмінність людського білка, що вводився щурам. Хоча були виявлені гістопатологічні зміни в легенях і селезінці при повторному щоденному введенні С1 ІНН (Сінрайз) щурам впродовж 14 днів, ці ефекти були незначними, а їхня токсикологічна значущість була неоднозначною, максимальною нетоксичною дозою (NOAEL) було запропоновано 400 Од/кг.</p>
<p>3) Генотоксичність: in vitro</p>	<p>Не було проведено досліджень генотоксичності, оскільки малоймовірно, що С1 ІНН безпосередньо взаємодіє з ДНК чи іншим хромосомним матеріалом, згідно з чинними настановами, вивітленими в ІСН S6(R1) (Міжнародна рада з узгодження технічних вимог до фармацевтичних препаратів для людського використання).</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)</p>	
<p>4) Канцерогенність:</p>	
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Згідно з ІСН S6(R1) дослідження канцерогенності не проводилися, враховуючи те, що такі дослідження загалом є нецільовими для фармацевтичних препаратів, отриманих з плазми людини.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	
<p>додаткові дослідження</p>	
<p>5) Токсична дія на репродуктивну функцію і внутрішньоутробний</p>	


2

розвиток:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження з СІ ІНН (Сінрайз) не проводилися.
ембріотоксичність	У ході дослідження ембріофетальної токсичності (DD0003), що відповідає вимогам GLP, щури отримували СІ ІНН (Сінрайз) в дозі 0, 20, 100 і 400 Од/кг/день. Тваринам вводили дозу препарату внутрішньовенно, починаючи з 6 дня гестації (ДГ) до 17 ДГ, і проводили ектапазію на 20 ДГ, при цьому реєстрували стан кожної з імплантацій. Схожі результати були отримані в ході як дослідження з підбору діапазону доз, так і підсумкового дослідження. Протягом періоду лікування не було отримано жодних клінічних спостережень або результатів розтину, які б вважалися пов'язаними з лікуванням. Середній приріст маси тіла і споживання їжі були однаковими в усіх групах. Показники перебігу вагітності були однаковими в усіх групах. В умовах підсумкового дослідження доза 400 Од/кг/день була визначена, як максимальна нетоксична доза стосовно впливу на здоров'я матері та плоду.
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження з СІ ІНН (Сінрайз) не проводилися.
Дослідження, в яких препарат вводиться поглоту (незрілим тваринам), і/або дослідження довготривалих ефектів	Дослідження з СІ ІНН (Сінрайз) не проводилися.
б) місцева переносимість	Місцева переносимість оцінювалася у дослідженнях токсичності. В ході досліджень DD0002 та DD0004 з гістопатологічної точки зору оцінювалася вплив СІ-ІНН (Сінрайз) на судини у місці введення у хвостову вену, і було встановлено добру переносимість. Спостерігалися певні подразнювальні ефекти, проте не можна пояснити введенням людського білка щурам. Більше того, є доступні клінічні дані, які демонструють низьку частоту виникнення місцевих реакцій.
7) додаткові дослідження токсичності:	
агнігенність (утворення агітиту)	Дослідження імуногенності в кроликів з використанням попереднього покоління препарату СІ ІНН (СІ esterasehemmer-high purity [СІ ІНН-HP]) показало, що пастеризація під час процесу виробництва не впливає на утворення неспецифічних на молекулі білка СІ ІНН (DD0005). В обох групах імунізованих кроликів відповідь у вигляді утворення анти-СІ ІНН була виявлена через один тиждень після одноразової імунізації. Наступний детальний аналіз порівняння непастеризованого проміжного препарату СІ ІНН і кінцевого пастеризованого препарату СІ ІНН не виявив жодних агітитів, які були б специфічно спрямовані проти пастеризованого білку СІ ІНН і не спрямовані проти непастеризованого білку СІ ІНН.

імунотоксичність	Дослідження з СІ ІНН (Сінрайз) не проводилися.
дослідження механізмів дії	
медикаментозна залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	<p>Препарат СІ ІНН-ІІР досліджувався на предмет потенційної тромбогенності в умовах як <i>in vitro</i>, так і <i>in vivo</i> (DD0007). Дослідження <i>in vitro</i> показали, що препарат СІ ІНН-ІІР не містить факторів згортання крові, залежних від активованого вітаміну К-, які, як вважається, є причиною тромбогенних побічних ефектів. В ході дослідження тромбогенності <i>in-vivo</i> (тест Веслера) також із препаратом СІ ІНН-ІІР тромбогенний поріг було виявлено при застосуванні доз, вищих ніж 200 Од/кг.</p> <p>В останніх дослідженнях токсичності на щурах не спостерігалось ознак, які б вказували на потенційну тромбогенність, при застосуванні доз до 400 Од/кг/день СІ ІНН (Сінрайз) протягом 14 днів (DD0002).</p> <p>Таким чином вважається, що тромбогенні ефекти при застосуванні препарату в межах прийнятого клінічного дозування є малоймовірними.</p>
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	<p>Спеціальні фармакологічні дослідження <i>in vivo</i> із препаратом Сінрайз не проводилися. Тим не менше, обширні знання в області фармакодинамічних властивостей інших препаратів СІ ІНН також можуть застосовуватися до Сінрайз і узагальнено наведені у реєстраційному досьє.</p> <p>Фармакокінетика СІ ІНН була встановлена у ході досліджень токсичності у щурів, які отримували терапію препаратом Сінрайз у дозах 20, 100 і 400 Од/кг. Після внутрішньовенного введення однієї дози дія препарату, як відображено площею під кривою значень "Концентрація в плазмі-час" (AUClast), збільшувалася пропорційно дозі. Найвищі значення AUClast були досягнуті після введення 400 Од/кг, і як результат – значення 83452 і 75378 мОд·год/мл у щурів чоловічої та жіночої статі відповідно. Кінцевий період напіввведення СІ ІНН коливався від 6,5 до 8,5 годин.</p> <p>Результати досліджень токсичності при одноразовому і повторних введеннях у щурів не виявили небезпечних показників в межах досліджуваного інтервалу дозування, максимально нетоксичною дозою (NOAEL) прийнято дозу 400 Од/кг.</p> <p>Препарат СІ ІНН досліджувався на предмет репродуктивної токсичності, місцевої переносимості та тромбогенності, і був визнаний, як такий, що немає вираженої токсичності. Дослідження імунотоксичності не виявили додаткової імуногенності в порівнянні з неацетерованим СІ ІНН.</p> <p>Щоб надати орієнтовні межі впливу на функціональну активність в період між дослідженнями на щурах та клінічним дозуванням, були</p>

	<p>використанні дані впливу препарату із клінічного дослідження з препаратом Сінрайз, яке було проведене за участю пацієнтів із САН, у яких застосовували дозу 1000 Од в/в препарату Сінрайз. В клінічному дослідженні (L.F.V.P 2006-5) - базовий корегований середній показник AUC_{0-24} склав 24,5 Од · год/мл. У щурів рівні функціональної активності через 14-днів лікування у дозі 400 Од/кг СІ ІНН (Сінрайз) відповідали середньому показнику AUC_{0-24} 107,4 і 94,6 Од · год/мл у щурів чоловічої і жіночої статі відповідно. Враховуючи ці клінічні дані фармакокінетики, доза СІ ІНН (Сінрайз) 400 Од/кг/день у щурів складає приблизно 4-кратну межу очікуваного клінічного впливу у пацієнтів із САН при одноразовій дозі 1000 Од/особу. Виходячи з дози, результати досліджень токсичності не виявили небезпечних показників при використанні доз, які перевищують рекомендовану для людей дозу до 28 разів (яка складає 1000 МО), при розрахунку на середню масу тіла дорослої людини 70 кг. Таким чином, із наведених доклінічних даних не виникає жодних заперечень щодо безпеки використання СІ ІНН (Сінрайз) у визначених межах дозування.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
МУЧОНЕ ПІЕТЕР
(Ім'я та прізвище)

Цей переклад з англійської мови на українську мову виконано та підтверджено агенцією перекладів "Таск Форс" (ТМ "Таск Форс" належить ТОВ "ГРУПА КОМПАНІЙ ФОРС").
Тел.: +380 98 400 8106.

Електронна адреса order@taskforce.com.ua;

Веб сторінка www.taskforce.ua

Директор Петренко Л.В.

16.06.2020

В цьому документі проширо та пронумеровано 12 сторінок

