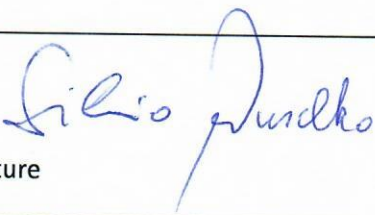


Non-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	CUTAQUIG, 165 mg/ml, solution for injection
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Human normal immunoglobulin (SCIg)
2) conducted studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no ; if no, provide rationale
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	<p>Evaluation of Octanorm 16.5% in a dose response study design against <i>Streptococcus pneumoniae</i> in a mouse sepsis model, Study Report No.: RR-059-13 (non-GLP), Fidelta Ltd., Zagreb, HR-10000, Croatia</p> <p># The objective of this study was to test efficacy of Octanorm given subcutaneously at three different dose levels (165, 330 and 660 mg/kg) in the mouse sepsis model induced by <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6301 in CD1 female mice.</p> <p># The test item and the negative control (human albumin) were each administered by subcutaneous injection to mice 48 hours before intraperitoneal challenge with different dilutions of <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p># Animals were observed for six days following inoculation and mortality was recorded.</p> <p># The concentration of <i>Streptococcus pneumoniae</i> was determined by the dilution plate method.</p> <p># Mice were inoculated with a bacterial load ranging from 3.9×10^5 to 0.39 CFU (colony forming units) per mouse.</p> <p># Octanorm showed strong, dose dependent protection following intraperitoneal infection with a range of inoculum sizes. Complete protection against infection with <i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301 was observed up to 39 CFU/mouse for 165 and 330 mg/kg, and up to 3.9×10^3 CFU/mouse for 660 mg/kg Octanorm.</p> <p># In conclusion, Octanorm at doses of 165, 330 and 660 mg/kg s.c. administered showed a strong, dose dependent effect in <i>S. pneumoniae</i> ATCC6301 induced intraperitoneal sepsis in mice.</p>
2) secondary pharmacodynamics	no
3) safety pharmacology	<p>Examination of Octanorm 16.5% for thrombogenic properties in rabbits, based on Wessler et al. (1959), Study Report No.: 29972 (GLP), LPT - Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, 2147 Hamburg, Germany</p>

	<p># Octanorm was screened for its potential thrombogenic properties in a venous stasis model in rabbits based on Wessler et al. (1959).</p> <p># Two batches of Octanorm were tested at a dose of 400 mg/kg BW and intravenously injected as a bolus. FEIBA (human plasma fraction with Factor VIII inhibitor bypassing activity from Baxter) served as a positive control item to ensure the sensitivity of the test system. Physiologic saline served as a negative control substance. 5 animals per group were tested.</p> <p># Both batches of Octanorm did not show any thrombogenic effect.</p> <p>Assessment of cardiovascular effects and potential for QT interval prolongation after single administration of Octanorm 16.5% in telemetered dogs, Study Report No.: 29971 (GLP), LPT - Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, 2147 Hamburg, Germany</p> <p># The aim of this GLP-study was to assess the cardiovascular effects and the potential for QT interval prolongation of Octanorm 16.5% in telemetered Beagle dogs following a single subcutaneous administration of 500 mg/kg BW.</p> <p># Cardiohaemodynamic parameters, physical activity and body temperature were measured 24 hours prior to dosing (baseline and predose) and 72 hours post dosing. Haemodynamic data, physical activity and body temperature were reported in 5-minute intervals. Electrocardiography (ECG) data were reported in 4-hour intervals (baseline) and for the time-points 5, 15 and 30 min and 1, 2, 3 and 4 hours after dosing. Treatment values were compared to the corresponding predose values.</p> <p># A single subcutaneous administration of 500 mg / kg body weight Octanorm had no effect on blood pressure or ECG parameters and no potential for a prolongation of the QT interval in telemetered dogs.</p>
4) pharmacodynamic interactions	no
3. Pharmacokinetic properties:	
1) analytical procedures and reports on their validation	no
2) absorption	no
3) distribution	no
4) metabolism	no
5) elimination	no
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	no
7) other pharmacokinetic studies	no

4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	no
2) repeated-dose toxicity	no
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	no
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)	no
4) carcinogenicity:	no
long-term studies	no
short-term studies or mid-term studies	no
additional studies	no
5) reproductive and developmental toxicity:	no
effect on fertility and early embryonic development	no
embryotoxicity	no
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	no
6) local tolerance	<p>Local tolerance study in rabbits following a single subcutaneous administration of Octanorm 16.5%, Study Report No.: 29970 (GLP), LPT - Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, 2147 Hamburg, Germany</p> <p># The aim of this experiment was to obtain information on the local tolerance of Octanorm in comparison with the reference item Hizentra in rabbits after single subcutaneous injection.</p> <p># The volume administered was 5.0 mL/animal. Two male and 2 female animals were employed per item. The test or reference item was administered once under the dorsal skin on the left side of each animal. In addition, a 0.9% aqueous NaCl solution was administered in the same manner and same volume on the right side of each animal and served as a control.</p> <p># 96 hours after administration all animals were sacrificed, and the injection sites were examined macro- and microscopically.</p>

	# No signs of systemic toxicity occurred, subcutaneous injection of Octanorm did not reveal any test item-related histopathological changes 96 hours after administration.
7) additional toxicity studies:	no
antigenicity (antibody production)	no
immunotoxicity	no
mechanistic study	no
drug dependence	no
toxicity of metabolites	no
toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on non-clinical study	The nonclinical testing strategy for CUTAQUIG demonstrated the efficacy, safety, and local tolerance of the final product. In a dose-response study, the dose-dependent pharmacological efficacy of CUTAQUIG was shown very impressively in a mouse sepsis model. CUTAQUIG is not thrombogenic, which has been confirmed in a classic venous stasis model in rabbits based on Wessler et al. (1957). In a further safety pharmacology study, cardiovascular and respiratory parameters were examined and an excellent safety profile with no effects on physical activity, blood pressure, heart rate and ECG parameters was proven. Local tolerance testing revealed very good results for the intended subcutaneous route of administration without any local or systemic findings. In conclusion, all nonclinical studies performed with CUTAQUIG demonstrated excellent efficacy as well as safety and local tolerance.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<div style="text-align: center;">  </div> <hr/> <div style="text-align: center;"> <p>Signature</p> <hr/> <p>Dr. Silvio Wuschko</p> <hr/> <p>Vienna, October 15th, 2021</p> </div>



Звіт по доклінічному дослідженню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є):	КУТАКВІГ / CUTAQUIG, 165 мг/мл, розчин для ін'єкцій
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося її проведення	Імуноглобулін людини нормальний (SCIg/підшкірний імуноглобулін)
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні; якщо ні, надати обґрунтування
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Оцінка препарату Октанорм 16,5% в дизайні дослідження залежності доза-ефект із <i>Streptococcus pneumoniae</i> в мишиній моделі сепсису, Звіт дослідження № RR-059-13 (що не відповідає вимогам НЛП (GLP)), Fidelta Ltd., Zagreb, HR-10000, Croatia (м. Загреб, Хорватія)</p> <p># Мета цього дослідження полягала в дослідженні ефективності препарату Октанорм, що вводиться підшкірно в трьох різних величинах дози (165, 330 і 660 мг/кг) в мишиній моделі сепсису, викликаного <i>Streptococcus pneumoniae</i> АКТК (Американська колекція типових культур) 6301 у самок мишей лінії CD1.</p> <p># Досліджувана речовина та негативний контроль (альбумін людини) вводилися (кожний) у вигляді підшкірної ін'єкції мишам за 48 годин до внутрішньочеревного зараження різними розведеннями <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p># За тваринами спостерігали протягом шести днів після щеплення і була зареєстрована смертність.</p> <p># Концентрацію <i>Streptococcus pneumoniae</i> визначали за допомогою планшету для розведення.</p> <p># Мишей прищеплювали бактеріальним навантаженням, що коливалось у діапазоні від $3,9 \times 10^5$ до $0,39$ КУО (колонієутворюючі одиниці) на мишу.</p> <p># Препарат Октанорм продемонстрував сильний, залежний від дози захист після внутрішньочеревного інфікування цілим рядом посівного матеріалу (інокуляту) різного розміру. Повний захист від інфікування <i>S. pneumoniae</i> АКТК 6301 спостерігався до 39 КУО/мишу при дозі 165 і 330 мг/кг, і до $3,9 \times 10^3$ КУО/мишу при дозі 660 мг/кг препарату Октанорм.</p> <p># На завершення, препарат Октанорм в дозах 165, 330 і 660 мг/кг введений підшкірно продемонстрував сильний, залежний від дози вплив при внутрішньочеревному сепсисі, викликаному <i>S. pneumoniae</i> АКТК 6301, у мишей.</p>
2) вторинна	немає

фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	<p>Дослідження препарату Октанорм 16,5% на предмет тромбогенних властивостей у кролів, на підставі Wessler et al. (1959), Звіт дослідження № 29972 (Належна лабораторна практика, GLP), LPT – Лабораторія фармакології та токсикології – Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, 2147 Hamburg, Germany (м. Гамбург, Німеччина)</p> <p># Препарат Октанорм проходив скринінг щодо тромбогенних властивостей у моделі венозного застою кролів, на підставі Wessler et al. (1959).</p> <p># Дві серії препарату Октанорм проходили тестування в дозі 400 мг/кг маси тіла (BW) та вводилися у вигляді внутрішньовенної ін'єкції як болюсна (одноразова) доза. FEIBA (фракція плазми крові людини з шунтуючою активністю при інгібіторах до фактору VIII від Бакстера) служила в якості позитивного контролю речовини для забезпечення чутливості тестової системи. Фізіологічний сольовий розчин служив у якості негативного контролю речовини. Було протестовано 5 тварин на групу.</p> <p># Обидві серії препарату Октанорм не продемонстрували будь-якого тромбогенного впливу.</p> <p>Оцінка реакцій з боку серцево-судинної системи та можливості подовження інтервалу QT після однократного введення препарату Октанорм 16,5% у виміряних за допомогою телеметричного обладнання собак, Звіт дослідження № 29971 (Належна лабораторна практика, GLP), LPT – Лабораторія фармакології та токсикології – Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, 2147 Hamburg, Germany (м. Гамбург, Німеччина)</p> <p># Мета цього НЛП дослідження полягала в оцінці реакцій з боку серцево-судинної системи та можливості подовження інтервалу QT при застосуванні препарату Октанорм 16,5% у виміряних за допомогою телеметричного обладнання собак породи бігль після однократного підшкірного введення у дозі 500 мг/кг маси тіла (BW).</p> <p># Кардіогемодинамічні параметри, фізичну активність і температуру тіла вимірювали за 24 години до дозування (вихідне значення та до введення препарату) і через 72 години після дозування. Гемодинамічні дані, фізична активність і температура тіла повідомлялись із 5-хвилинними інтервалами. Дані електрокардіограми (ECG) повідомлялись із 4-годинними інтервалами (вихідне значення) та в моменти часу через 5, 15 і 30 хвилин, а також через 1, 2, 3 і 4 години після дозування. Значення під час лікування порівнювали з відповідними значеннями до введення препарату.</p> <p># Однократне підшкірне введення препарату Октанорм у дозі 500 мг/кг маси тіла не впливало на артеріальний тиск або параметри ЕКГ і можливість подовження інтервалу QT у виміряних за допомогою телеметричного обладнання собак.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	немає

3. Фармакокінетичні властивості:	
1) методи проведення аналізів і звіти по їх валідації	немає
2) абсорбція	немає
3) розподіл	немає
4) метаболізм	немає
5) виведення з організму	немає
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	немає
7) інші фармакокінетичні дослідження	немає
4. Токсикологія:	
1) токсичність однократної дози	немає
2) токсичність багатократної дози	немає
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	немає
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	немає
4) канцерогенність:	немає
довгострокові дослідження	немає
короткострокові дослідження чи середньострокові дослідження	немає
додаткові дослідження	немає
5) токсичний вплив на репродуктивну функцію та внутрішньоутробний розвиток:	немає
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	немає
ембріотоксичність	немає
пренатальна та постнатальна токсичність	

дослідження, в яких препарат вводився потомству (нестате-возрілим тваринам) та/або оцінювалася віддалена дія	-
б) місцева переносимість	<p>Дослідження місцевої переносимості у кролів після однократного підшкірного введення препарату Октанорм 16,5%, Звіт дослідження № 29970 (Належна лабораторна практика, GLP), LPT – Лабораторія фармакології та токсикології – Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, 2147 Hamburg, Germany (м. Гамбург, Німеччина)</p> <p># Мета цього дослідження полягала в отриманні інформації по місцевій переносимості препарату Октанорм порівняно з препаратом порівняння Хізентра (Hizentra) у кролів після однократної підшкірної ін'єкції.</p> <p># Введений об'єм становив 5,0 мл/тварину. В дослідження було включено 2 самці та 2 самки. Досліджуваний препарат або препарат порівняння вводили один раз під шкіру позаду зліва кожній тварині. Крім того, вводили 0,9% водний розчин хлористого натрію (NaCl) у такий самий спосіб і той самий об'єм справа кожній тварині, що служило в якості контролю.</p> <p># Через 96 годин після введення зазнали смертності (забиття), а місця введення ін'єкції досліджувались макро- та мікроскопічно.</p> <p># Ніяких ознак системної токсичності не виникало, підшкірна ін'єкція препарату Октанорм не виявила ніяких гістопатологічних змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, через 96 годин після його введення.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	немає
антигенність (продукування/вироблення антитіл)	немає
імунотоксичність	немає
дослідження механізмів дії	немає
залежність від препарату	немає
токсичність метаболітів	немає
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки по доклінічному дослідженню	<p>Стратегія доклінічного дослідження по препарату КУТАКВІГ продемонструвала ефективність, безпеку та місцеву переносимість готового препарату. У дослідженні залежності доза-ефект, залежна від дози фармакологічна ефективність препарату КУТАКВІГ була дуже яскраво (вражаюче) продемонстрована у мишиній моделі сепсису. КУТАКВІГ не є тромбогенним, що було підтверджено в класичній моделі венозного застою кролів, на підставі Wessler et al. (1957). У подальшому фармакологічному дослідженні безпеки</p>

	досліджувались серцево-судинні та дихальні параметри, і був доведений відмінний профіль безпеки без впливу на фізичну активність, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і параметри ЕКГ. Дослідження місцевої переносимості виявило дуже гарні результати по призначеному підшкірному способу введення без будь-яких даних місцевого чи системного впливу. На завершення, всі доклінічні дослідження, що проводились із препаратом КУТАКВІГ продемонстрували відмінну ефективність, а також безпеку та місцеву переносимість.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	<p data-bbox="598 515 1474 548"><i>/підписано/</i></p> <p data-bbox="598 548 1474 582">Підпис</p> <p data-bbox="598 582 1474 616">Др. Сільвіо Вушко <i>/Dr. Silvio Wuschko/</i></p> <p data-bbox="598 649 1474 683">м. Відень, 15 жовтня 2021 року</p>

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною.



Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошиито 9 (дев'ять) сторінок.

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. / _____



Всього
прошиито
(або прошнуровано),
пронумеровано
і скріплено печаткою

9 (дев'ять)



1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Cutaquig
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna ,Austria
3. Manufacturer	<ul style="list-style-type: none"> • Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna, Austria <i>Production from plasma to final container, visual inspection, labelling and secondary packaging, batch release</i> • Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden Production from plasma to final container, batch release • Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany <i>Visual inspection, Labelling and Secondary Packaging</i>
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Human Normal Immunoglobulin Solution for Subcutaneous Infusion
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Clinical Phase III study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety of subcutaneous human immunoglobulin (octanorm 16.5%) in patients with primary immunodeficiency diseases Code number: Study SCGAM-01
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Clinical trial time frame	from 17-Jun-2014 through 18-Apr-2018
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada, Czech Republic, Hungary, Poland, Slovakia, USA.
9. Number of subjects	planned: At least 50 patients (20 evaluable patients with complete PK profile) actual: 60 patients (24 patients in the PK substudy)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>The first primary objective of the study was to assess the efficacy of Cutaquig in preventing serious bacterial infections (SBI) compared with historical control data.</p> <p>The second primary objective was to evaluate the pharmacokinetic (PK) characteristics of Cutaquig and to compare the area under the curve (AUC) with that of IVIG.</p>

	<p>The secondary objective(s) of the study were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the tolerability and safety of Cutaquig. • To determine the PK profile of Cutaquig. • To assess the dosing conversion factor (DCF) when switching patients from intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment. • To develop guidance and recommendations to support further adjustments of Cutaquig dosing based on the total immunoglobulin G (IgG) trough level. • To assess the effect of Cutaquig on Quality of Life (QoL) measures.
11. Clinical trial design	<p>The study was a prospective, open-label, non-controlled, single-arm, multicentre Phase 3 study with a 12-week wash-in/wash-out period followed by a 12-month efficacy period.</p>
12. Key inclusion criteria	<p>The key inclusion criteria were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmed diagnosis of PI as defined by the European Society for Immunodeficiencies (ESID) and Pan-American Group for Immunodeficiency and requiring immunoglobulin replacement therapy due to hypogammaglobulinaemia or agammaglobulinaemia. Previously treated with at least 6 infusions on regular treatment with any IVIG, thereof a minimum of the last 2 months on the same product prior to entering the study and at a constant IVIG dose between 200 and 800 mg/kg body weight. • Availability of the IgG trough levels of 2 previous IVIG infusions before enrolment and maintenance of ≥ 5.0 g/L in the trough levels of these 2 previous infusions.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Cutaquig (human normal immunoglobulin, octanorm 16.5%) for weekly (± 2 days) subcutaneous (SC) administration. If, during the study, the body weight changed by $>5\%$, the dose was to be adjusted to keep the dose constant on a mg/kg body weight basis.</p> <p>For the PK substudy, during the wash-in/wash-out phase the Cutaquig dose was to be calculated as follows:</p> $\frac{\text{previous IVIG dose (in grams)} \times 1.5}{\text{number of weeks between IVIG doses}}$
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Not applicable.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Routine premedication to alleviate potential tolerability problems was not allowed during the study. However,</p>

	<p>patients who experienced 2 consecutive treatment-emergent adverse events that were likely to be prevented by premedication were permitted to receive antipyretics, antihistamines or antiemetic drugs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs can affect renal function and were to be avoided. Local anaesthetics to reduce pain associated with needle insertion were allowed.</p> <p>Corticosteroids were not to be given as a pre-treatment to alleviate potential tolerability problems. Treatment with oral or parenteral steroids for ≥ 30 days or when given intermittently or as bolus at daily doses ≥ 0.15 mg/kg of prednisone or equivalent was forbidden.</p> <p>Treatment with any IMP within 3 months prior to first infusion of Cutaquig was forbidden.</p> <p>Exposure to blood or any blood product or derivative, other than IVIG used for regular PI treatment, within the past 3 months prior to the first infusion of Cutaquig was forbidden.</p> <p>Administration of any blood or plasma derived product was forbidden during the study and was only to be given for emergency reasons. Patients were to be withdrawn from the study if IgG preparations other than Cutaquig were administered and Cutaquig was not to be mixed with other medicinal products.</p> <p>Immunosuppressive and immunomodulatory drugs were forbidden. Live viral vaccines were forbidden in the 2 months prior to first infusion of Cutaquig.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>The primary efficacy endpoint is the rate of SBI (defined as bacteraemia/sepsis, bacterial meningitis, osteomyelitis/septic arthritis, bacterial pneumonia and visceral abscess) per person-year on treatment.</p> <p>The primary endpoint with respect to the PK investigations is the AUC from time 0 (start of the infusion) to the end of the nominal dosing period, standardised to 1 week (AUC_{τ}), at steady-state conditions.</p> <p>Secondary efficacy endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The annual rate of all infections of any kind or seriousness. • Non-serious infections (total and by category). • Time to resolution of infections. • Use of antibiotics (number of days and annual rate). • Hospitalisations due to infection (number of days and annual rate). • Episodes of fever.

	<ul style="list-style-type: none"> • Days missed from work/school/kindergarten/day care due to infections and their treatment. • QoL assessments using the Child Health Questionnaire-Parent Form (CHQ-PF50) or SF-36 Health Survey.
17. Safety endpoints	<p>Secondary safety endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Occurrence of all treatment-emergent adverse events (TEAEs) throughout the entire 65-week treatment period starting with the first infusion of Cutaquig. • Occurrence of temporally associated TEAEs. • Proportion of infusions with at least one temporally associated AE. • Occurrence of suspected adverse reactions (SARs). • TEAEs by speed of infusion. • Local injection site reactions. • Vital signs (blood pressure, pulse, body temperature, respiratory rate). • Laboratory parameters (haematology, clinical chemistry, markers for intravascular haemolysis and tests for viral safety).
18. Statistical methods	<p><u>Efficacy:</u></p> <p>Occurrences of SBI are presented as point estimates of the mean rates per person-year and associated confidence intervals (CIs). Based on historical data, a statistical demonstration of a serious infection rate per person-year less than 1.0 is adequate to provide substantial evidence of efficacy. Therefore, the null hypothesis to be tested was that the serious infection rate was greater than or equal to 1.0 per person-year, tested at the 1% level of significance. The null hypothesis was to be rejected if the upper 1-sided 99% confidence limit was less than 1.0.</p> <p>The rate of other infections was also calculated per person-year and presented with the appropriate 95% CI. The duration of infection was summarised by standard descriptive statistics by type of infection and by severity.</p> <p>Days of work/school missed, number and days of hospitalisations due to infections, the use of antibiotics and number of fever episodes are presented descriptively.</p> <p>The QoL data are presented descriptively by visit, along with the change from baseline (defined as the first infusion).</p> <p><u>PK analysis plan:</u></p>

	<p>PK parameters were analysed descriptively for all IgG (total and subtypes) and antigenspecific antibody assays.</p> <p>Individual PK profiles are presented graphically in Trellis plots (i.e., several plots with the same pairs of variables on one page) using a linear scale as well as a logarithmic scale for the plasma concentrations.</p> <p>Trough levels of all monitored IgG and antigen-specific parameters are summarised by infusion number and presented graphically as time profiles. In addition, the frequency of total IgG trough levels below 5.0 g/L are presented for each infusion.</p> <p>The corrected DCF was derived from the observed AUC_{iV} and AUC_{iSC} and the actual doses administered intravenously (at PK_{iV}) and subcutaneously (at PK_{iSC1}), respectively, based on a linear least-square regression between AUC_{iSC} and $Dose_{iSC}$.</p> <p>In addition, an easy-to-use dose adjustment tabulation was derived to provide the investigators with guidance on dose adjustments based on the actual and target trough levels and the body weight of each individual patient.</p> <p><u>Safety:</u></p> <p>The safety analysis comprised descriptive statistics, tabulations and listings of all TEAEs, safety laboratory results, viral markers, vital signs and physical examination findings. For each TEAE, the time relative to the start of the infusion was calculated and the TEAE was classified as temporally associated if the onset is during the infusion or within 72 hours after the end of the infusion. SARs are defined as all AEs that are either temporally associated or were at least possibly related to administration of Cutaquig or that have a missing or indeterminate causality assessment.</p> <p>The number of infusions with at least one temporally associated AE over the total number of infusions was calculated for each patient and the ratio was presented, including the associated upper one-sided 95% confidence limit.</p> <p>All TEEs and all clinically significant cases of haemolysis that were assessed as probably or possibly related to Cutaquig were listed in full detail, together with all relevant laboratory parameters.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Overall, 32 female patients and 28 male patients participated in the study; with a higher proportion of male patients in the child and adolescent groups, and a higher proportion of women in the adult group.

	<p>The youngest patient enrolled in the study was 2 years old and the oldest was 73 years old. The mean age in the adult group was 46.6 years.</p> <p>All patients were White, except for one adult patient who was multiracial</p>
20. Efficacy outcomes	<p>No SBIs were observed during the study. There was 1 severe infection which resulted in hospitalisation.</p> <p>A total of 192 non-serious infections were observed in 51 patients in the primary observation period and 245 infections in 53 patients over the whole treatment period. Upper respiratory tract infections were reported most frequently. The rate of other infections per person-year was 3.434 overall (upper 95% CI: 4.580). Three-quarters of the infections in the primary period were mild and one-quarter moderate in intensity; there was 1 severe infection.</p> <p>The median time to resolution of infections was 10 days, with longer times for moderate infections (16 days) than mild infections (8 days).</p> <p>Two-thirds (66.7%) of patients used antibiotics during the primary observation period, and 71.7% during the entire study period. There were regional differences, with higher antibiotic use in North America than in Europe. The number of treatment episodes per person-year was 2.164 and the number of treatment days per person-year was 53.796 in the primary observation period, with similar rates over the entire study. The majority of antibiotic use was systemic.</p> <p>During the primary observation period 4 (6.7%) patients each had at least 1 episode of fever, giving 0.107 episodes of fever per person-year.</p> <p>During the primary observation period 16 patients (28.6%) had 34 absences from work or school due to infections with a total of 164 days of absence. The rate of absence from work or school per person-year was 0.016, assuming 200 working/school days per year.</p> <p>Overall, there were no major changes in the mean and median CHQ-PF50 scores over time. Mean SF-36v2 scores ranged between 42 and 53. The summary mental health score was 51.81 at the End of Study Visit and the physical health score was 48.55. Overall, there were increases (i.e., improved QoL), albeit slight, between Week 1 and the End of Study Visit in mean scores for both summary scores (physical health and mental health) and also for 7 of the 8 scales.</p> <p>The AUC_r at steady state after weekly SC infusion administration was determined: the geometric mean was</p>

	<p>2213 h*g/L. Subcutaneous infusion of Cutaquig resulted in flat PK profiles, consistent with gradual absorption, and with markedly lower fluctuations at steady state, compared to IVIG dosing. Consequently, steady-state trough levels after subcutaneous infusion were higher than those after IVIG, with median IgG values of 8.7 g/L on the last day after PK_{IV}, 10.3 g/L at PK_{SC1} and 11.5 g/L at PK_{SC2}. A DCF of 1.37 was determined, allowing dose adjustment to achieve bioequivalence between IVIG and SCIG dosing.</p>
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>Of the 60 patients in the Safety Analysis Set, 56 patients (93.3%) experienced at least one AE, including infections, during the course of the study. If infections are excluded, 48 patients (80.0%) experienced 236 events, thus 8 patients only experienced AEs that were infections. In total, 481 AEs were recorded throughout the study, of which approximately half were infections (245 events). Eleven patients (18.3%) had at least one systemic AE that the investigator considered to be related to study medication; 14 related events were reported in total.</p> <p>When analysed by intensity and excluding infections, 27 patients experienced events with a maximum intensity of mild, 18 patients experienced events with a maximum intensity of moderate, and 3 with a maximum intensity of severe.</p> <p>There were no TEAEs leading to death or withdrawal or other significant AEs. All 5 SAEs were considered unrelated to study medication. One patient reported an unrelated infection SAE of severe intensity, all other AEs of infections were non-serious, non-severe and unrelated.</p> <p>The most commonly reported TEAEs by SOC were infections and infestations (83.3%) followed by gastrointestinal disorders (35.0%) and injury, poisoning and procedural complications (30.0%). The most commonly reported TEAEs by PT were all in the SOC infections and infestations and were nasopharyngitis (26.7%), sinusitis (25.0%) and upper respiratory tract infection (21.7%).</p> <p>The AE rate per patient for all patients was approximately 4; the rate of infection AEs was highest in older children for AEs excluding infections (6.18) and in both younger and older children for infection AEs (6.25 and 5.27, respectively). The highest incidence of TEAEs (excluding infections) was reported in Months 1 and 3, with 15 (25.0%) and 14 (23.3%) patients reporting 31 and 20 events, respectively. In all other months up to Month 16 between 7 (11.7%) and 12 (20.0%) patients reported</p>

TEAEs. The highest frequency of related TEAEs was also reported in Month 1.

Forty-two patients (70.0%) had 136 temporally associated AEs, with infections and infestations (71.7%), gastrointestinal disorders (26.7%), and musculoskeletal and connective tissue disorders and injury, poisoning and procedural complications (both in 18.3%) the most commonly affected body systems. Thirteen of the 14 related TEAEs in 10 of the 11 patients were temporally associated.

By infusion, there were 0.0385 temporally associated TEAEs, 0.0040 related temporally associated TEAEs and 0.039 temporally associated infection TEAEs. Over the primary study period and for all patients the estimated proportion of infusions with at least one temporally associated TEAE (excluding infections) was 0.0286, with an upper one-sided 95% confidence limit of 0.0366.

Relative to the number of infusions, the lowest incidence of temporally associated TEAEs was with the 50 to <60 mL/h flow rates and the highest incidence was at flow rates between 70 and <90mL/h.

Overall, 75.0% of patients experienced infusion site reactions, with the highest incidences (81.8% and 81.6%, respectively) in older children and adult patients. In three-quarters (76.7%) of infusions there was no infusion site reaction, in one-fifth (20.9%) a mild reaction, in 2.4% a moderate reaction, and a severe reaction was observed in only 2 infusions.

The incidence of infusion site reactions was slightly higher during the first 4 training infusions; there were 60.9% of patients with no reaction during the first 4 infusions which subsequently increased to just over 70% for the infusions given at site and approximately 80% for the infusions given at home. The most common types of infusion site reactions were erythema, redness, swelling and pruritus.

The laboratory results did not indicate any safety concerns. Changes to a clinically significant value were observed only for a small number of patients. Ten patients had positive results for viral markers during the study, but only one, a positive result for HBsAg at the End of Study Visit, was considered to be clinically significant. However, this patient was retested approximately 1 month later and both HBsAg and HBV viral load were negative.

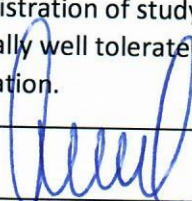
There were no findings of note on physical examination or in the vital signs data.

22. Conclusion (findings)

- The efficacy of Cutaquig in preventing the occurrence of SBIs in patients with PI was confirmed by a zero rate of SBIs.
- The rate of other infections per person-year was 3.434 overall (upper 95% CI: 4.580). Three-quarters of the infections in the primary period were mild and one-quarter moderate in intensity; there was 1 severe infection.
- Subcutaneous infusion of Cutaquig resulted in flat PK profiles, consistent with gradual absorption, and with markedly lower fluctuations at steady state, compared to IVIG dosing.
- The serum IgG trough levels were nearly constant during the course of the study and there were no patients with IgG trough levels below 5 g/L. The minimum trough level observed was 6.1 g/L.
- A DCF of 1.37 was determined, allowing dose adjustment to achieve bioequivalence between IVIG and SCIG dosing.
- Over the primary study period the estimated proportion of infusions with at least one temporally associated TEAE (excluding infections) was 0.0286, with an upper one-sided 95% confidence limit of 0.0366.
- Overall, the evaluation of AEs, infusion site reactions, routine laboratory examination, vital signs and physical examination showed that subcutaneous administration of study medication Cutaquig was generally well tolerated and safe in this patient population.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

(signature)



FRENZEL 11. OKT. 2021

(full name)

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Кутаквіг / <i>Cutaquig</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges м.б.Х. (Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.) Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія (Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria)
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • Октафарма Фармацевтика Produktionsges м.б.Х. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія <i>Виробництво від плазми крові до препарату в остаточній упаковці, візуальний контроль, маркування та вторинне пакування, випуск серії</i> • Октафарма АБ (Octapharma AB) Ларс Форсселле гата 23, 11275 Стокгольм, Швеція (Lars Forssells gata 23, 11275 Stockholm, Sweden) <i>Виробництво від плазми крові до препарату в остаточній упаковці, випуск серії</i> • Октафарма Дессау ГмбХ (Octapharma Dessau GmbH) Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина (Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany) <i>Візуальний контроль, маркування та вторинне пакування</i>
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація чи планувалося її проведення	Імуноглобулін людини нормальний Розчин для підшкірної ін'єкції
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Клінічне дослідження III фази по оцінці фармакокінетики, ефективності, переносимості та безпеки підшкірного імуноглобуліну людини (октанорм 16,5%) у пацієнтів із захворюваннями первинного імунодефіциту Номер коду: Дослідження SCGAM-01
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 червня 2014 по 18 квітня 2018
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Канада, Чеська Республіка, Угорщина, Польща, Словачія, США.
9. Кількість суб'єктів	заплановано: щонайменше, 50 пацієнтів (20 підходящих для

	оцінки пацієнтів із повним ФК профілем) фактично: 60 пацієнтів (24 пацієнта в ФК під-дослідженні)
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	<p>Перша первинна ціль дослідження полягала в оцінці ефективності препарату Кутаквіг щодо запобігання серйозним бактеріальним інфекціям (SBI) порівняно з ретроспективними контрольними даними.</p> <p>Друга первинна ціль полягала в оцінці фармакокінетичних (ФК) характеристик препарату Кутаквіг і порівнянні площі під кривою (AUC) з площею під кривою внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIg).</p> <p>Вторинна ціль(-і) дослідження полягала в наступному:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідити переносимість і безпеку препарату Кутаквіг. • Визначити ФК профіль препарату Кутаквіг. • Оцінити коефіцієнт перерахунку дози (DCF) при переході пацієнтів із лікування внутрішньовенним імуноглобуліном (IVIg). • Розробити вказівки та рекомендації для забезпечення подальшого коригування дози препарату Кутаквіг на підставі всіх мінімальних рівнів імуноглобуліну G (IgG). • Оцінити вплив препарату Кутаквіг на якість життя (QoL).
11. План клінічного випробування	Це було проспективне, відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове дослідження III фази з однією паралельною групою, з 12-тижневим періодом накопичення/виведення препарату, що супроводжувався 12-місячним періодом впливу препарату.
12. Основні критерії включення	<p>Основними критеріями включення були такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підтверджений діагноз PI, як визначено Європейським товариством по вивченню імунодефіцитів (ESID) і Панамериканською групою по імунодефіцитам, і необхідність у замісній терапії імуноглобуліном через гіпоамаглобулінемію чи агамаглобулінемію. Попереднє лікування, принаймні, 6 ін'єкціями постійного лікування будь-яким IVIg, відповідно, мінімум останні 2 місяці застосування того самого препарату до включення в дослідження та в постійній IVIg дозі від 200 до 800 мг/кг маси тіла. • Наявність мінімальних рівнів IgG 2 попередніх IVIg ін'єкцій до включення в дослідження та підтримання мінімальних рівнів $\geq 5,0$ г/л таких 2 попередніх ін'єкцій.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	<p>Кутаквіг (імуноглобулін людини нормальний, октанорм 16,5%) для щотижневого (± 2 дні) підшкірного (SC) введення. Якщо, під час дослідження, маса тіла змінювалась на $> 5\%$, дозу потрібно було коригувати для того, щоб доза підтримувати постійну дозу на основі мг/кг маси тіла.</p> <p>Для ФК під-дослідження, під час періоду накопичення/виведення препарату, дозу препарату Кутаквіг потрібно було підраховувати таким чином:</p>

	1,5 рази більша попередня IVIG доза кількість тижнів між IVIG дозами
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Не застосовувався (дані відсутні).
15. Супутня терапія	<p>Загальноприйнята медикаментозна підготовка (премедикація) для зменшення можливих проблем із переносимістю не дозволялась під час дослідження. Проте, пацієнтам, у яких відмічались 2 послідовні побічні реакції, що виникли після початку лікування, яким вірогідно можна було запобігти шляхом медикаментозної підготовки, дозволяли отримувати жарознижуючі, антигістамінні чи протиблювотні засоби. Нестероїдні протизапальні препарати можуть негативно впливати на функцію нирок і їх застосування потрібно було уникати. Дозволяли застосовувати місцеві анестетики, щоб зменшити біль, пов'язаний із введенням голки.</p> <p>Кортикостероїди не можна було використовувати як премедикацію, щоб зменшити можливі проблеми з переносимістю. Заборонялось лікування пероральними чи парентеральними стероїдами протягом ≥ 30 днів або їх періодичне застосування чи в якості болюсної (разової) дози при щоденних дозах ≥ 0.15 мг/кг преднізону чи подібного препарату.</p> <p>Заборонялось лікування будь-яким імунобіологічним лікарським препаратом (ІМР) протягом 3 місяців до першої ін'єкції препарату Кутаквіг.</p> <p>Заборонявся вплив крові чи будь-якого препарату крові чи похідного препарату, окрім IVIG, що використовувався для постійного лікування первинного імунодефіциту (PI) протягом попередніх 3 місяців до першої ін'єкції препарату Кутаквіг.</p> <p>Введення будь-якого препарату крові чи препарату, отриманого з плазми крові, заборонялось під час дослідження та дозволялось лише у крайніх випадках для надання екстреної медичної допомоги. Пацієнти могли бути виключені з дослідження, якщо окрім препарату Кутаквіг застосовувались препарати імуноглобуліну G (IgG) і препарат Кутаквіг не можна було змішувати з іншими лікарськими препаратами.</p> <p>Заборонялись імуносупресори та імуномодулятори. Живі вірусні вакцини заборонялись протягом 2 місяців до першої ін'єкції препарату Кутаквіг.</p>
16. Кінцеві точки ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності була частота серйозних бактеріальних інфекцій (SBI) (визначених як бактеремія/сепсис, бактеріальний менінгіт, остеомієліт/септичний артрит, бактеріальна пневмонія і вісцеральний абсцес) на людино-рік при лікуванні.</p> <p>Первинною кінцевою точкою щодо ФК оцінок була площа під кривою (AUC) від нульового моменту часу (0) до закінчення встановленого періоду дозування, нормалізованого до 1 тижня (AUC_T), в рівноважному стані.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Річна частота всіх інфекцій будь-якого виду чи тяжкості. • Нетяжкі інфекції (всього та по групам). • Час до усунення інфекцій. • Використання антибіотиків (кількість днів і річна частота). • Госпіталізації через інфекцію (кількість днів і річна частота). • Випадки лихоманки. • Дні пропуску роботи/школи/садку/догляду за дітьми через інфекції та їх лікування. • Оцінки якості життя (QoL) з використанням форми опитувальника для комплексної оцінки стану здоров'я дітей батьками (CHQ-PF50) або короткого опитувальника оцінки загального стану здоров'я SF-36.
17. Кінцеві точки безпеки	<p>Вторинні кінцеві точки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Виникнення всіх побічних реакцій, що з'явилися після початку лікування (TEAEs) на протязі всього 65-тижневого періоду лікування, починаючи з першої ін'єкції препарату Кутаквіг. • Виникнення тимчасово пов'язаних TEAEs. • Частка ін'єкцій із принаймні однією тимчасово пов'язаною АЕ. • Виникнення підозрюваних побічних реакцій (SARs). • TEAEs, що пов'язані зі швидкістю інфузії. • Місцеві реакції в місці введення препарату. • Основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, пульс, температура тіла, частота дихання). • Лабораторні показники (гематологія, клінічна хімія, маркери внутрішньосудинного гемолізу та дослідження на предмет вірусної безпеки).
18. Статистичні методи	<p><u>Ефективність:</u></p> <p>Виникнення серйозних бактеріальних інфекцій (SBI) представлені як точкові оцінки середніх показників захворюваності на людину-рік і пов'язаних із ними довірчих інтервалів (CIs). На основі раніше отриманих даних, статистична демонстрація частоти серйозних інфекцій на людину-рік менше ніж 1,0 є достатньою для надання суттєвого підтвердження ефективності. Тому, нульова гіпотеза, яку слід дослідити, полягала в тому, що частота серйозних інфекцій була більшою за чи рівною 1,0 на людину-рік, та була досліджена на 1% рівні значущості. Нульову гіпотезу слід було відхилити, якщо 1-стороння верхня 99% довірча межа була менше ніж 1,0.</p> <p>Частота інших інфекцій також підраховувалась на людину-рік і була представлена з відповідним 95% CI. Тривалість інфекцій була підсумована та стисло викладена стандартною описовою статистикою за видом інфекції та за тяжкістю.</p> <p>Пропущені робочі дні/шкільні дні, кількість і дні госпіталізацій через інфекції, використання антибіотиків і кількість випадків лихоманки представлені описово (за допомогою дескриптивних методів).</p>

Дані QoL представлені описово за візитом разом із змінами відносно вихідних значень (визначених як перша ін'єкція).

План ФК аналізу:

ФК параметри аналізували за допомогою описових методів в усіх IgG (всього та підтипи) і антиген-специфічних аналізах антитіл.

Індивідуальні ФК профілі представлені графічно на решітчастих графіках (наприклад, декілька графіків із однаковими парами змінних величин на одній сторінці) з використанням лінійної шкали, а також логарифмічної шкали для концентрацій в плазмі крові.

Мінімальні рівні всіх контрольованих IgG і антиген-специфічних параметрів підсумовані за кількістю інфузій і представлені графічно як профілі часу. Крім того, представлена частота всіх мінімальних рівнів IgG нижче 5,0 г/л по кожній інфузії.

Відкоригований коефіцієнт перерахунку дози (DCF) був отриманий із виміряних/зарєєстрованих AUC_{IV} і AUC_{SC} та фактичних доз, що вводилися внутрішньовенно (при ФКIV) і підшкірно (при ФКSC1), відповідно, базуючись на лінійній регресії найменших квадратів між AUC_{SC} і Dose_{SC} (підшкірною дозою).

Крім того, було отримане легке у використанні представлення даних по корекції дози у вигляді таблиці для того, щоб надати дослідникам керівні вказівки по корекціям дози, базуючись на фактичних і цільових мінімальних рівнях та масі тіла кожного окремого пацієнта.

Безпека:

Аналіз безпеки складався з описової статистики, представлених у вигляді таблиць і занесених до списків усіх побічних реакцій, що виникли після початку лікування (TEAEs), лабораторних результатів безпеки, вірусних маркерів, основних показників життєдіяльності та даних фізичного обстеження. Для кожної TEAE підраховували час відносно початку ін'єкції та класифікували TEAE як тимчасово пов'язану побічну реакцію, якщо вона розпочиналася під час ін'єкції чи протягом 72 годин після закінчення ін'єкції. Серйозні побічні реакції (SARs) визначаються як всі побічні реакції (AEs), які тимчасово пов'язані з препаратом Кутаквіг або, принаймні, можливо відносилися до введення цього препарату чи в яких була відсутня або невизначена оцінка причинно-наслідкового зв'язку.

Підраховували кількість ін'єкцій по кожному пацієнту з, принаймні, однією тимчасово пов'язаною АЕ із загальною кількістю ін'єкцій і надавали співвідношення, включаючи пов'язану з цим односторонню верхню 95% довірчу межу.

Всі TEAEs і всі клінічно значимі випадки гемолізу, які оцінювались як вірогідно чи можливо пов'язані з препаратом Кутаквіг, були детально перелічені разом із всіма відповідними

	лабораторними параметрами.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	<p>Всього 32 пацієнта жіночої статі та 28 пацієнтів чоловічої статі приймали участь у дослідженні; з більшою часткою пацієнтів чоловічої статі в групах дітей і підлітків, і більшою часткою жінок у групі дорослих.</p> <p>Найменшому пацієнту, який був включений у дослідження, було 2 роки, а найстаршому – 73 роки. Середній вік у групі дорослих становив 46,6 років.</p> <p>Всі пацієнти були білошкірими, окрім одного дорослого пацієнта, який був багаторасовий.</p>
20. Показники ефективності	<p>Під час дослідження ніяких SBIs не спостерігалось. Була 1 тяжка інфекція, що призвела в результаті до госпіталізації.</p> <p>Всього спостерігалось 192 нетяжкі інфекції у 51 пацієнта в первинний період спостереження та 245 інфекцій у 53 пацієнтів на протязі всього періоду лікування. Про інфекції верхніх дихальних шляхів повідомлялось найчастіше. Частота інших інфекцій на людино-рік становила в цілому 3,434 (верхній 95% CI: 4,580). Три чверті інфекцій у первинний період були легкими та одна чверть – помірними за інтенсивністю; була 1 тяжка інфекція.</p> <p>Серединний час для усунення інфекцій складав 10 днів, для помірних інфекцій потрібний був довший час (16 днів), ніж для легких інфекцій (8 днів).</p> <p>Дві третини (66,7%) пацієнтів застосовували антибіотики під час первинного періоду спостереження і 71,7% під час усього періоду дослідження. Були й регіональні відмінності, більше антибіотиків застосовували пацієнти в Північній Америці, ніж у Європі. Кількість випадків лікування на людино-рік становила 2,164, а кількість днів лікування на людино-рік становила 53,796 в первинний період спостереження, при цьому частота була подібною на протязі всього дослідження. Більшість застосувань антибіотиків були системними.</p> <p>Під час первинного періоду спостереження у кожного з 4 пацієнтів (6,7%) був, принаймні, 1 випадок лихоманки, що становило 0,107 випадків лихоманки на людино-рік.</p> <p>Під час первинного періоду спостереження 16 пацієнтів (28,6%) 34 рази були відсутні на роботі чи в школі через інфекції, що в цілому становило 164 дні відсутності. Частота відсутності на роботі чи в школі на людино-рік складала 0,016, припускаючи, що кількість днів роботи/школи становить 200 на рік.</p> <p>Загалом, не було суттєвих змін у середніх і серединних балах SHQ-PF50 із часом. Середні бали SF-36v2 коливались у межах від 42 до 53. Сумарний бал психічного здоров'я був 51,81 на Завершальному Візиті, а бал фізичного здоров'я був 48,55. Загалом, відбувалось збільшення (наприклад, покращена QoL) середніх балів, хоча незначне, між Тижнем 1 і Завершальним Візитом, по обом сумарним балам (фізичне здоров'я та психічне</p>

	<p>здоров'я), а також по 7 із 8 шкал.</p> <p>Визначали AUC_t в рівноважному стані після щотижневого введення SC ін'єкції: геометричне середнє значення було 2213 год*г/л. Підшкірна ін'єкція препарату Кутаквіг призвела в результаті до плоских ФК профілів, що відповідали поступовій абсорбції та помітно меншим коливанням у рівноважному стані порівняно з дозуванням IVIG. Відповідно, рівноважні мінімальні рівні після підшкірної ін'єкції були вищими, ніж рівноважні мінімальні рівні після IVIG, з середніми значеннями IgG 8,7 г/л в останній день після ФК_{IV}, 10,3 г/л після ФК_{SC1} і 11,5 г/л після ФК_{SC2}. Був визначений коефіцієнт перерахунку дози (DCF) 1,37, що дозволило провести корекцію дози для того, щоб досягти біоеквівалентності між дозуванням IVIG (внутрішньовенного імуноглобуліну) і SCIG (підшкірного імуноглобуліну).</p>
21. Показники безпеки	<p>Із 60 пацієнтів у вибірці для аналізу безпеки, у 56 пацієнтів (93,3%) відмічалася щонайменше одна АЕ, а також інфекції в ході дослідження. Якщо виключити інфекції, у 48 пацієнтів (80,0%) відмічалася 236 реакцій, таким чином у 8 пацієнтів відмічалися АЕс, що були інфекціями. В цілому на протязі всього дослідження було зареєстровано 481 АЕс, з яких приблизно половину становили інфекції (245 реакцій). Одинадцять пацієнтів (18,3%) мали щонайменше одну системну АЕ, яку дослідник вважав пов'язаною з досліджуванним препаратом; всього надійшло повідомлень про 14 пов'язаних із ним реакцій.</p> <p>При аналізі інтенсивності та виключенні інфекцій, у 27 пацієнтів відмічалися реакції з максимально легкою інтенсивністю, у 18 пацієнтів відмічалися реакції з максимально помірною інтенсивністю та у 3 – з максимально тяжкою інтенсивністю.</p> <p>Не було TEAEs, що призвели до смерті чи виключення або інших значимих АЕс. Всі 5 SAEs вважалися не пов'язаними з досліджуванним препаратом. Один пацієнт повідомив про непов'язану SAE з інфекцією тяжкої інтенсивності, всі інші АЕс з інфекціями були несерйозними, нетяжкими та непов'язаними з препаратом.</p> <p>Найбільш часто повідомлюваними TEAEs за класом системи органів (SOC) були інфекції та інвазії (83,3%), за якими йшли порушення шлунково-кишкового тракту (35,0%) та ураження, отруєння та ускладнення від процедур (30,0%). Найбільш часто повідомлюваними TEAEs за переважним терміном (PT) були всі інфекції та інвазії за SOC, а також назофарингіт (26,7%), синусит (25,0%) і інфекція верхніх дихальних шляхів (21,7%).</p> <p>Частота АЕ на пацієнта для всіх пацієнтів складала приблизно 4; частота АЕс із інфекціями була найвищою у дітей старшого віку по АЕс без інфекцій (6,18) і у дітей молодшого та старшого віку по АЕс із інфекціями (6,25 і 5,27, відповідно). Про найвищу частоту TEAEs (без інфекцій) повідомлялось у Місяці 1 і 3, при цьому 15 (25,0%) і 14 (23,3%) пацієнтів повідомили про 31 і 20 реакцій, відповідно. Протягом усіх інших місяців до Місяця 16, 7 (11,7%) і 12 (20,0%) пацієнтів повідомили про TEAEs. Про найвищу частоту пов'язаних із лікуванням TEAEs також повідомлялось у Місяці 1.</p>

	<p>У сорока двох пацієнтів (70,0%) були 136 тимчасово пов'язаних АЕс, з інфекціями та інвазіями (71,7%), порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту (26,7%) і порушеннями з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини та ураження, отруєннями та ускладненнями від процедур (обидва становили 18,3%), які найчастіше впливали на системи організму. Тринадцять із 14 пов'язаних із лікуванням ТЕАЕс у 10 з 11 пацієнтів були тимчасово пов'язаними.</p> <p>За ін'єкціями, було 0,0385 тимчасово пов'язаних ТЕАЕс, 0,0040 відповідних тимчасово пов'язаних ТЕАЕс і 0,039 тимчасово пов'язаних ТЕАЕс із інфекціями. На протязі первинного періоду спостереження та по всім пацієнтам, підрахована частка ін'єкцій із, принаймні, однією тимчасово пов'язаною ТЕАЕ (без інфекцій) становила 0,0286, при цьому одностороння верхня 95% довірча межа складала 0,0366.</p> <p>Щодо кількості ін'єкцій, найнижча частота виникнення тимчасово пов'язаних ТЕАЕс була пов'язана зі швидкістю від 50 до < 60 мл/год., а найвища частота їх виникнення була пов'язана зі швидкістю від 70 до < 90 мл/год.</p> <p>Загалом, 75,0% пацієнтів мали реакції в місці введення, при цьому найвища частота їх виникнення (81,8% і 81,6%, відповідно) була у дітей старшого віку та дорослих пацієнтів. У трьох четвертях (76,7%) ін'єкцій не було реакції в місці введення, в одній п'ятій (20,9%) – була легка реакція, у 2,4% - була помірна реакція, і лише у 2 ін'єкціях спостерігалась тяжка реакція.</p> <p>Частота виникнення реакцій у місці введення була трохи вищою під час перших 4 підготовчих ін'єкцій; у 60,9% пацієнтів не було реакції під час перших 4 ін'єкцій, кількість яких поступово збільшилась до понад 70% по ін'єкціям, що вводилися на місці, та приблизно до 80% по ін'єкціям, що вводилися в домашніх умовах. Найчастішими видами реакцій у місці введення були еритема (гіперемія шкіри), почервоніння, набряк і свербіж.</p> <p>Результати лабораторних досліджень не вказували на будь-які побоювання з приводу безпеки. Зміни в клінічно значимих показниках спостерігались лише у невеликій кількості пацієнтів. Десять пацієнтів мали позитивні результати вірусних маркерів під час дослідження, але лише один, позитивний результат поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) на Завершальному Візиті вважався клінічно значимим. Проте, цей пацієнт проходив повторне дослідження приблизно через 1 місяць і обидва вірусних навантаження HBsAg та HBV (вірус гепатиту В) були негативними.</p> <p>Не було отримано заслуговуючих на увагу (значних) результатів фізичного обстеження чи даних основних показників життєдіяльності.</p>
22. Висновок (отримані результати)	<ul style="list-style-type: none"> Ефективність препарату Кутаквіг щодо попередження виникнення серйозних бактеріальних інфекцій (SBIs) у пацієнтів із первинним імунodefіцитом (PI) була підтверджена нульовою частотою SBIs.

	<ul style="list-style-type: none"> • Частота інших інфекцій на людину-рік становила в цілому 3,434 (верхня межа 95% ДІ: 4,580). Три чверті інфекцій у початковий період були легкими і одна чверть була помірною за інтенсивністю; при цьому відмічалась 1 тяжка інфекція. • Підшкірна ін'єкція препарату Кутаквіг призвела в результаті до плоских ФК профілів, що відповідали поступовій абсорбції та помітно меншим коливанням у рівноважному стані порівняно з дозуванням IVIG. • Мінімальні рівні IgG в сироватці були майже постійними в ході дослідження і не було пацієнтів із мінімальними рівнями IgG нижче 5 г/л. Мінімальний рівень, що спостерігався, становив 6,1 г/л. • Визначений коефіцієнт перерахунку дози (DCF) становив 1,37, що дозволило провести корекцію дози для того, щоб досягти біоеквівалентності між дозуванням IVIG (внутрішньовенного імуноглобуліну) і SCIG (підшкірного імуноглобуліну). • Протягом первинного періоду дослідження визначена частка ін'єкцій із принаймні однією тимчасово пов'язаною ТЕАЕ (без інфекцій) складала 0,0286, при цьому одностороння верхня 95% довірча межа становила 0,0366. • В цілому, оцінка АЕс, реакції в місці введення, повсякденні лабораторні дослідження, основні показники життєдіяльності та фізичне обстеження показали, що підшкірне введення досліджуваного препарату Кутаквіг добре переносилось і було безпечним у цієї вибірки пацієнтів.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	<p><i>/підписано/</i></p> <p>(підпис)</p> <p><i>/нерозбірливо/</i> 11 жовтня 2021 року</p> <p>(повна назва)</p>

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною



Підтверджую відповідність перекладу з англійської мови на українську мову, адекватний науковий рівень, коректність редагування та оформлення.

У цьому документі прошиито 14 (чотирнадцять) сторінок.

Директор ПП «Меріт Медікал»
Паршиков Д.І. / _____

