

### Non-Clinical Trial Reports №01

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	XENPOZYME®
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) <input type="checkbox"/> Medicinal product of limited use (orphan product)
2) Trials conducted <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate	
2. Pharmacology:	<p>The pharmacology studies were performed in a mouse model of acid sphingomyelinase disease (ASMD), the acid sphingomyelinase knock out (ASMKO) mouse. The ASMKO mouse harbors a disruption in both alleles of the Asm gene resulting in a complete lack of enzyme activity. All studies used an intravenous (IV) route of administration as this is the method used for patient dosing.</p> <p>Of note, in some study reports olipudase alfa is referred to as acid sphingomyelinase (ASM) or recombinant human ASM (rhASM).</p>
1) primary pharmacodynamics	<p>The effect of olipudase alfa on sphingomyelin depletion following a single administration was evaluated in ASMKO mice at 1, 3 and 5 mg/kg (Studies 02-0428Pnp, 05-1223Pnp, and 01-0110Pnp, respectively). Sphingomyelin content was measured by biochemical assay 1 day to 4 weeks following olipudase alfa administration. The Lysenin enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used for sphingomyelin measurement in Study 01-0110Pnp and Study 02-0428Pnp and the Amplex Red Assay was used in Study 05-1223Pnp.</p> <p>Plasma concentrations of sphingomyelin were not significantly reduced compared to baseline levels (Study 01-0110Pnp), but levels were reduced in all other target tissues. All results were compared to the pre-dose sphingomyelin levels to calculate the percent reduction of sphingomyelin. There was a dose dependent reduction in sphingomyelin in all tissues tested. Comparing data from three studies, it can be concluded that approximately 75% sphingomyelin depletion occurs in the liver and the spleen 3-7 days post-dose when dosed with either 1.0, 3.0 or 5.0 mg/kg rhASM, and the beginning of the re-accumulation of sphingomyelin occurs 7 days post-dose.</p> <p>The objective of Study 05-0129Pnp was to determine the reduction of sphingomyelin following administration of three lots of olipudase alfa to</p>

ASMKO mice. This comparison was made to support the use of these lots of test article in toxicology studies. Mice were administered a single dose of olipudase alfa at 3 mg/kg and tissues were taken 24 or 72 hours post-dose for analysis of sphingomyelin levels using the Amplex Red Assay. A single-dose administration of olipudase alfa at 3 mg/kg from lots SM049DP, SM066 and SM078 reduced sphingomyelin from the target tissues in a time dependant manner with no significant differences between lots.

Changes in olipudase alfa manufacturing processes during development necessitated a nonclinical comparability assessment of Process B and Process C. In Study 15-06259, ASMKO mice were administered a single dose at 0, 1, or 3 mg/kg olipudase alfa produced by Process B or Process C. Sphingomyelin levels were measured in liver, spleen and kidney 3 days post-dose and blood was collected for ceramide analysis at 10, 45, 120 and 540 minutes and 3 days post-dose. Under the conditions of the study, no statistically significant differences in ceramide or tissue sphingomyelin levels were observed following a single IV administration of olipudase alfa Process B and olipudase alfa Process C at 1 or 3 mg/kg up to 3 days post dose in ASMKO mice.

High molecular weight species (HMWS) have been observed during the production of olipudase alfa. To evaluate the effect these HMWS may have on the efficacy of olipudase alfa, two studies [02-0495Pnp and 02-0790Pnp] were conducted to measure sphingomyelin levels in target tissues following a single administration. ASMKO mice were administered a single dose of 1.0 mg/kg (Study 02-0790Pnp) or 5.0 mg/kg (Study 02-0495Pnp) olipudase alfa or HMWS-olipudase alfa, and tissues were collected 24 or 72 hours post-dose for biochemical sphingomyelin analysis. There were no differences in sphingomyelin reduction observed in any tissue following a single administration of 5 mg/kg olipudase alfa or HMWS-olipudase alfa. The sphingomyelin levels following a single dose of 5 mg/kg were reduced to near background levels in all tissues. These data suggest that HMWS does not have an effect on the efficacy of olipudase alfa.

Two studies were performed to evaluate the pharmacodynamics of olipudase alfa following a repeat dosing regimen of every other week for 12 weeks in ASMKO mice.

	<p>In Study 02-1084Pnp, ASMKO mice were administered 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, or 1 mg/kg every two weeks over 12 weeks for 6 total doses. Sphingomyelin levels were measured biochemically using the Amplex Red ELISA assay and histologically using computer-assisted morphometry of tannic acid and toluidine blue stained sections. Results from the biochemical analyses of sphingomyelin levels indicate that in liver, spleen, and kidneys, there was depletion of sphingomyelin at both one- and two-week post-administration of olipudase alfa. The depletion was dose-responsive, with the greatest sphingomyelin depletion measured in the highest dose group (1 mg/kg). Sphingomyelin depletion was not detected in the lung in any dose group. Sphingomyelin began to reaccumulate 2 weeks post-administration of olipudase alfa. These data supports the proposed dosing regimen of every two weeks. The results of the histopathological analyses correlate to the results from biochemical analyses. A clear dose-response could be observed in liver and spleen. In the liver, sphingomyelin was reduced by 56%, 77% and 99%, respectively, relative to placebo levels. In the lung, there was no reduction in sphingomyelin relative to placebo at any dose level. In the kidney, sphingomyelin was reduced by 50%, 44% and 59%, respectively, relative to placebo levels. In the spleen, sphingomyelin was reduced by 37%, 70% and 88%, respectively, relative to placebo levels.</p> <p>In Study 04-0813, ASMKO mice were given an intravenous injection of vehicle, 0.3, 1.0 or 3.0 mg/kg olipudase alfa every other week for 12 weeks for a total of 7 doses. Biochemical analysis of sphingomyelin levels was measured in the lung, liver and spleen by the Amplex Red Assay. There was a dose responsive decrease of sphingomyelin in the lung and spleen with levels in the liver reduced to near background levels in all dose groups. Sphingomyelin levels in the lung were reduced by 61 and 58% of vehicle levels in the 1 and 3 mg/kg dose groups respectively. In all tissues examined, the sphingomyelin levels were increased 28 days after the final dose.</p>
2) secondary pharmacodynamics	<p>Five studies were performed to investigate the toxic effects of a single high dose of olipudase alfa in ASMKO mice (Studies 05-1008Pnp, 05-0127Pnp, 05-0374Pnp, and 06-0129Pnp) and in C57BL/6 mice (Study 05-0436Pnp). Olipudase alfa was administered at 20 mg/kg in all studies except Study</p>

05-0374Pnp which evaluated doses of 0.3, 3.0, and 10 mg/kg. Serum was collected at various time points from 2 minutes through 9 hours for ASMKO mice and 2 to 48 hours for C57BL/6 mice. Serum pro-inflammatory cytokines were profiled using the Bio-Plex Mouse Cytokine 18-Plex Panel assay for all studies. The sphingomyelin catabolites ceramide, sphingosine (SPH) and sphingosine-1-phosphate (S1P) were also measured in serum from all studies except Study 05-0436Pnp using liquid chromatography coupled tandem mass spectrometry (LC/MS/MS).

Administration of olipudase alfa to ASMKO mice at 20 mg/kg significantly increased circulating ceramide, SPH, and S1P. Increases in ceramide were noted 2-5 minutes following dosing and generally remained elevated for 9 hours (Studies 05-1008Pnp and 06-0129Pnp). SPH and S1P were also significantly elevated at later time points. SPH increased from  $66 \pm 31$  ng/mL to  $7744 \pm 1639$  ng/mL ( $p < 0.01$ , 4 hours) while S1P increased from  $1040 \pm 174$  ng/mL to  $8652 \pm 4464$  ng/mL ( $p < 0.01$ , 4 hours). The levels of measurable ceramide were 100-fold greater than SPH and S1P. The increases in ceramide levels precede increases in pro-inflammatory cytokines, including IL-6 and G-CSF, following single doses of 3 mg/kg or greater in ASMKO mice. However, no increases in cytokines were noted at any time point following administration of 20 mg/kg olipudase alfa to C57BL/6 mice. These data suggest that the toxicity observed in ASMKO mice following high doses of olipudase alfa are the result of rapid increases in sphingomyelin catabolites that induce an inflammatory response.

Increases in IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and G-CSF are known to be consistent with an acute phase inflammatory response. To determine if these cytokines are responsible for increases in potential vasoactive mediators that may contribute to decreases in blood pressure, serum samples were analyzed for nitric oxide levels by assaying for the end products nitrite and nitrate following a single administration of 20 mg/kg olipudase alfa (Study 05-0127Pnp). Results from this analysis showed an approximate 2-fold increase in nitrite/nitrate levels at 6 hours post-dose in ASMKO mice treated with 20 mg/kg olipudase alfa. Nitrite/nitrate levels were not measured later than 6 hours post-dose.

Cytokine levels were assayed following a variety of debulking regimens in four studies in ASMKO mice (Studies 05-1009Pnp, 05-1010Pnp, 05-1240Pnp and 05-0437Pnp). Each study employed a different dosing regimen but the first dose of olipudase alfa in all studies was at 3 mg/kg. Serum was collected 4 and 8 or 9 hours post last dose in all studies for the measurement of cytokine levels using the Bio-Plex Mouse Cytokine 18-Plex Panel assay.

These and previous studies in which ASMKO mice were administered a single dose of 3 mg/kg olipudase alfa resulted in moderate increases in pro-inflammatory cytokines. In contrast, ASMKO mice administered a single dose of 20 mg/kg showed marked elevation of pro-inflammatory cytokines and resulted in death within 24 hours. When a dose of 20 mg/kg olipudase alfa was preceded by at least one dose at 3 mg/kg, the toxicity was mitigated. Pro-inflammatory cytokines did not increase when multiple doses of 3 mg/kg or 3 mg/kg followed by 20 mg/kg olipudase alfa were administered to ASMKO mice. Additionally, no mortality was observed following administration of 20 mg/kg olipudase alfa under the debulking regimens.

Four studies were conducted to investigate the relationship between ceramide levels and the toxicity observed in ASMKO mice. Different doses and dosing regimens were evaluated but all studies measured blood ceramide and ceramide isoforms by LC/MS/MS.

Study 07-1346 directly correlated the amount of ceramide and ceramide isoforms with lethality. ASMKO mice were administered a single dose of 10 mg/kg or 20 mg/kg olipudase alfa and were monitored for 72 or 24 hours, respectively. Five out of 9 animals that received 10 mg/kg olipudase alfa (Group 2) did not survive to the 72 hour time point and 4 out of 10 animals that received a dose of 20 mg/kg required an early sacrifice at 9 hours post-dose due to elevated clinical scores of toxicity. An increased levels of both plasma ceramide (total) and C16 ceramide correlated with increased lethality and poor clinical outcome, under the conditions of this experiment. Overall, there was no difference in the total and C16 ceramide levels between male and female ASMKO mice administered 10 or 20 mg/kg rhASM.

Study 06-0778 evaluated changes in circulating ceramide and ceramide isoforms in ASMKO mice, wild type C57BL/6 mice and ASMKO heterozygous

(ASMKO-HET) mice. ASMKO-HET mice were used in this study to evaluate the ceramide production in relation to ASM gene dosage. ASMKO mice demonstrated a sustained dose dependant increase in both total and C16 circulating ceramide following olipudase alfa administration, while C57BL/6 and ASMKO-HET mice demonstrated an early transient increase in total and C16 circulating ceramide.

A secondary objective of this study was to analyze plasma samples for the presence of C-reactive protein (CRP). The results of the CRP analysis determined that samples from ASMKO and C57BL/6 mice receiving 20 mg/kg olipudase alfa showed no statistical differences in CRP levels.

The effect of 10 mg/kg olipudase alfa on plasma ceramide levels in C57BL/6 mice was investigated in Study 07-1511. A secondary objective was to monitor hematology as a reference to changes in hematology that have been observed in ASMKO mice. Results demonstrate that there was no significant change in hematology or circulating ceramide following a single dose of 10 mg/kg olipudase alfa to C57BL/6 mice out to 540 minutes post-dose. Total circulating ceramide concentrations were significantly increased at 60 minutes post dose, however by 540 minutes post-dose, concentrations were returning to untreated levels. The major ceramide isoforms that were increased following olipudase alfa administration were C16, C22 and C24. Additionally, there was no observation of toxicity, in response to 10 mg/kg olipudase alfa administration to C57BL/6 mice, at the time points evaluated.

To evaluate the effects of a debulking regimen on circulating ceramide, SPH and SIP, ASMKO mice were administered four doses of 3 mg/kg on Days 1, 3, 5, and 8 followed by a dose of 20 mg/kg olipudase alfa on Day 10 (Study 07-1578). Clinical observations of toxicity and mass spectroscopy analysis of ceramide, SPH and SIP demonstrate that following a debulking olipudase alfa administration regimen (3, 3, 3, 3, 20 mg/kg) the toxic response to high dose olipudase alfa and the elevation of ceramide, SPH and SIP are eliminated. All animals survived the 20 mg/kg olipudase alfa dose, after having received four sequential administrations of 3 mg/kg olipudase alfa every other day. When compared to historical data, significantly decreased ceramide, SPH and SIP levels were observed in the plasma out to 540 minutes as evaluated under the conditions of this study.

	<p>To investigate the safety effects of HMWS-olipudase alfa, ceramide and cytokine levels were evaluated following administration of 3 mg/kg olipudase alfa containing low (target 15%), mid (target 30%), or high (target 65%) levels of HMWS to ASMKO mice (Study 13-04646). Blood was collected at 10, 45, 120, and 540 minutes post-dose for ceramide analysis and at 540 minutes post-dose for cytokines and acute phase protein analysis. All animals were euthanized at 3 days post-dose. Following termination, blood was collected for ceramide analysis and the liver, adrenal glands, heart, kidney, spleen, and gross lesions were collected into formalin for histopathology analysis. No significant differences in ceramide, cytokines, tissue sphingomyelin levels, or histopathology were observed following administration of 3 mg/kg olipudase alfa and HMWS-olipudase alfa (low, mid, or high) in ASMKO mice. Based upon this data, it does not appear that HMWS-olipudase alfa impacts efficacy or safety in the ASMKO mouse when compared to olipudase alfa under the conditions of this study.</p>
3) safety pharmacology	<p>Study was conducted to examine the effects of intravenous doses of olipudase alfa (both increasing doses and repeat dosing) on hemodynamic (heart rate and blood pressure) parameters in conscious, telemetered ASMKO mice (Study 05-0533Pnp). Twelve animals were equally divided into 3 Groups. On Day 1, animals were treated with vehicle (Group 1), 10 mg/kg (Group 2), or 20 mg/kg (Group 3) olipudase alfa. On Day 5, the Group 1 animals were dosed with 3 mg/kg olipudase alfa. On Day 9, the Group 1 animals were dosed with 3 mg/kg olipudase alfa and Group 2 animals were dosed with 10 mg/kg olipudase alfa. Single intravenous dosing with 20 mg/kg olipudase alfa resulted in decreased heart rate, blood pressure, and activity leading to death or the need for moribund euthanasia within 43 hours of dosing. Single intravenous dosing with 10 mg/kg olipudase alfa resulted in decreased heart rate, blood pressure and activity resulting in death or moribund euthanasia in 3 of 4 animals within 75 hours of dosing. Following the 10 and 20 mg/kg doses of olipudase alfa, significant dose dependent effects were first observed in heart rate, followed closely by activity and eventually blood pressure. The 3 mg/kg dose of olipudase alfa elicited mild decreases in heart rate and activity; however both single and repeat</p>

dosing with 3 mg/kg was well tolerated by the animals. Under the conditions of the study, the olipudase alfa doses of 3 mg/kg administered intravenously were well tolerated as assessed by hemodynamic parameters.

The purpose of Study 06-0302Pnp was to collect baseline electrocardiograms (ECGs) from ASMKO mice. This study was divided into two parts: Part 1 evaluating ECG without any intervention, Part 2 evaluating ECG following administration of olipudase alfa. For Part 1, 20 male or female ASMKO mice were individually placed on the ECGenie to obtain electrocardiogram measurements. Baseline data gathered from these ASMKO mice indicated a normal resting heart rate of  $755 \pm 41$  beats per minute on average, and there was no statistical difference between the male and female ASMKO mice. For Part 2, after conscious baseline ECG measurements were obtained from 20 male or female ASMKO mice in Part 1, they were subsequently divided into two groups. Twelve mice were administered 20 mg/kg olipudase alfa intravenously, while 8 mice were administered vehicle intravenously. Conscious ECG measurements were taken up to 8 hours post-dose. Data of this study show significant bradycardia in ASMKO mice following a single administration of 20 mg/kg olipudase alfa. An increase in QT was also observed in olipudase alfa treated ASMKO mice.

The purpose of Study 06-0292Pnp was to collect ECGs from C57BL/6 mice at baseline and following administration of olipudase alfa and to compare the heart rates of C57BL/6 mice to the heart rates of the ASMKO mice (Study 06-0302Pnp). This study was performed in two parts. Part 1 evaluated mice at baseline and Part 2 evaluated mice following a single administration of olipudase alfa. For Part 1, twenty male or female C57BL/6 mice were individually placed on the ECGenie to obtain electrocardiogram measurements. Baseline data indicated an average normal resting heart rate of  $759 \pm 33$  beats per minute, and there was no statistical difference between the male and female mice. There was no statistical difference ( $p > 0.05$ ) in the baseline heart rate of the C57BL/6 mice and the baseline ASMKO mice. For Part 2, ten of the original C57BL/6 mice were administered 20 mg/kg olipudase alfa via intravenous tail injection. There was no significant drop in heart rate throughout the 6 hours of monitored electrocardiograms of the C57BL/6 mice following



	<p>administration of 20 mg/kg olipudase alfa. There was a dramatic difference in the heart rates between C57BL/6 and ASMKO mice administered a single dose of 20 mg/kg olipudase alfa. Beginning at 30 minutes post-dose through 6-8 hours post-dose, heart rates of ASMKO mice drop significantly below those of C57BL/6 mice.</p> <p>The objective of Study 08002 was to identify the potential effects of olipudase alfa on the cardiovascular and respiratory system that may have relevance to human safety. All study animals were previously instrumented with radiotelemetry devices and vascular access ports. This study consisted of 2 groups with 2 males and 2 female cynomolgus monkeys in Group 1, and 3 males and 3 female cynomolgus monkeys in Group 2. The Group 1 animals received the positive control, morphine, via a single subcutaneous injection at a volume of 0.033 mL/kg, on Day 1. The Group 2 animals received the vehicle or the test article at a dose of 30 mg/kg, via a 30-minute IV infusion via a syringe pump at a volume of 7.7 mL/kg on Days 1 and 4/5, respectively. Under the conditions of this study, IV administration of olipudase alfa at 30 mg/kg was well tolerated in all of the study animals. No dose-related, biologically significant, or adverse effects were observed on blood pressure, heart rate, body temperature, ECG intervals, respiratory rate, tidal volume, or blood gas parameters. The no observable adverse effect level (NOAEL) was considered to be 30 mg/kg olipudase alfa. There were no quantitative clinical effects observed after the 30 mg/kg dose of olipudase alfa; therefore, the 10 and 3 mg/kg doses of olipudase alfa were not administered.</p>
4) pharmacodynamic interactions	<p>One study to investigate potential pharmacodynamic drug interactions with olipudase alfa was performed in ASMKO mice (Study 19-01094). The objective of this study was to evaluate the effect of potential acid sphingomyelinase inhibitors (fluoxetine and citalopram) on tissue sphingomyelin content following a single intravenous administration of olipudase alfa at 1 mg/kg to ASMKO mice. Fluoxetine did not impact olipudase alfa-mediated sphingomyelin reduction in the liver or spleen following a single administration to ASMKO mice. Citalopram did not alter olipudase alfa-mediated sphingomyelin depletion in the liver following a single dose. However, an effect of citalopram on</p>

	sphingomyelin depletion in the spleen cannot be excluded.
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	<p>The measurement of olipudase alfa in nonclinical studies was conducted with qualified or validated methods using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) that has shown specificity for olipudase alfa (technical reports DOS1690, 06GSTR019, DOS1692, and 08GSTR033).</p> <p>ELISA was used to detect anti-olipudase alfa antibodies in serum (validation reports 08GSTR034, 08GSTR035, DOS1706, and DOS1691).</p>
2) absorption	<p>Olipudase alfa is administered by the IV route; therefore, it does not have an absorption phase.</p> <p>Four single-dose PK studies in ASMKO mice (Studies 2K-0986Pnp, 02-0266Pnp, 06-0134Pnp, and 12-03252) and 2 single-dose PK studies in C57BL/6 mice (Studies 03-0142Pnp and 04-0841Pnp) have been completed.</p> <p>Following a single administration of olipudase alfa, similar PK concentration vs time profiles were observed across multiple species and dose levels. At 1 and 5 mg/kg the pharmacokinetic profile was dose responsive. A 24% decrease in clearance and 26% increase in exposure was noted between lots SM049 and SM078 evaluated in ASMKO mice at a dose of 10 mg/kg (Study 06-0134Pnp). Furthermore, the acute toxicity observed between the two lots also appeared to be slightly different, with only 2 out of 9 animals treated with SM049 alive at 72 hours as compared to 5 out of 9 animals administered SM078. The relationship (if any) between the lot to lot differences in PK and apparent differences in acute toxicity remains to be elucidated.</p>
3) distribution	<p>Biodistribution (BD) studies were conducted in C57BL/6 and ASMKO (Study 02-0266Pnp) mice and evaluated tissue levels of olipudase alfa in the liver, spleen, kidney, and lung at various time points following a single IV administration at 1, 3, or 5 mg/kg olipudase alfa. The BD of lot SM049 was determined in ASMKO mice following a single IV injection (Study 03-0380Pnp). Different clinical lots of olipudase alfa were evaluated in BD studies in C57BL/6 mice at 3 mg/kg to ensure similar distribution is seen with between lots of olipudase alfa (Studies 03-014Pnp, 05-0094Pnp). The results from these studies showed similar distribution of olipudase</p>

	<p>alfa in liver, spleen, kidney, and lung tissue between lots at the doses evaluated.</p> <p>In single-dose BD studies, the majority of olipudase alfa was found in liver (approximately 40% of the dose) with lower levels in the kidney, spleen, and lung (less than 1% of dose for each tissue).</p> <p>Single dose BD studies were also conducted in CD-1 mice to evaluate the distribution of olipudase alfa to the milk of lactating mice (MSSM-1120) and to the fetus of pregnant mice (MSSM-8120). Olipudase alfa was not detected in fetuses from pregnant CD-1 mice administered a single dose of 3 mg/kg on E15. However, significant levels of olipudase alfa were measured in the milk of lactating mice 2 days following administration of 3 mg/kg. In a BD study to evaluate the potential of olipudase alfa to cross the blood-brain barrier, ASMKO mice were administered 5 mg/kg of <sup>125</sup>I-olipudase alfa (Study 01-0715Pnp). Under the conditions of this study, significant levels of olipudase alfa were not found in the brain following administration of <sup>125</sup>I-olipudase alfa at 5 mg/kg.</p>
4) metabolism	In compliance with ICH guideline S6 (R1) – Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (June, 2011), classical biotransformation studies were not performed.
5) excretion	No excretion studies have been conducted.
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	No animal PK drug interaction studies were conducted for olipudase alfa.
7) other pharmacokinetic studies	No other PK studies were conducted for olipudase alfa.
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	<p>Exploratory studies were conducted to determine a maximum tolerated single dose of olipudase alfa and HMWS-olipudase alfa (Studies 01-0032Pnp and 03-0024Pnp, respectively). Male BALB/c mice were randomly assigned into study groups and administered a single dose of 0 (vehicle control), 4, 8 or 12 mg/kg of olipudase alfa or HMWS-olipudase alfa by bolus IV injection. There was no mortality observed, and no test article-related changes in the hematology or clinical chemistry parameters evaluated in these studies. The maximum tolerated dose of olipudase alfa was determined to be 12 mg/kg, the highest dose administered (also the maximum feasible dose).</p>

An exploratory study was conducted to investigate the effects of a single high dose of olipudase alfa on normal C57BL/6 mice (Study 05-0976Pnp). Female C57BL/6 mice were placed into two groups: Group 1 was an untreated control (n=1) and Group 2 consisted of 5 animals that were administered a single bolus IV dose of 75 mg/kg olipudase alfa. No mortality was observed and there were no test article-related clinical observations for the duration of the study (8 days). Therefore, based on clinical observations, a single dose of olipudase alfa at 75 mg/kg in C57BL/6 mice was well tolerated.

A GLP single-dose acute toxicity study in SD rats was performed to evaluate the safety of olipudase alfa following IV administration (Study 02025). Male and female SD rats were placed in 4 groups (10/sex/group) and administered olipudase alfa as a single bolus IV injection at dose levels of 0 (vehicle control), 3, 10 or 30 mg/kg. All rats were necropsied 15 days following dose administration. The TK parameters in both the male and female rats were linear with dose. Following a single dose at dose levels up to 30 mg/kg there was no evidence of saturation kinetics as the clearance followed a first-order process. Olipudase alfa administered by bolus IV injection to SD rats at 3, 10, or 30 mg/kg resulted in a no-observable-effect level (NOEL) of 30 mg/kg, the highest dose tested.

An exploratory study was conducted to determine if a debulking dosing regimen (in which multiple doses of olipudase alfa were administered within one week prior to a maintenance dosing) could improve sphingomyelin reduction in the lung of the ASMKO mouse (Study 03-0788Pnp). Fifteen female ASMKO mice were placed into 5 groups and either used as untreated controls for sphingomyelin levels or administered olipudase alfa. This study was originally designed to be a repeat dose study; however, mice received only a single administration of olipudase alfa. Twenty-four hours following the initial 30 mg/kg administration of olipudase alfa, all mice were found dead. In an effort to further understand these findings, those animals that were to be used as untreated controls were dosed with 30 mg/kg of olipudase alfa IV and monitored for 6 hours to evaluate clinical observations. Beginning 3 hours post-olipudase alfa administration 2 mice were lethargic with rapid breathing and were subsequently euthanized. By 6 hours post-olipudase alfa administration, 3 out of

the remaining 4 animals were lethargic and sacrificed. The 1 animal with no adverse clinical observations was also sacrificed at 6 hours post-olipudase alfa administration. Blood was collected from these animals for clinical chemistry analysis. Analysis of serum chemistries showed mild increases in cholesterol, as well as liver function parameters ALT and AST in animals receiving 30 mg/kg olipudase alfa. Under the conditions of this study, 30 mg/kg of olipudase alfa administered IV to ASMKO mice resulted in acute toxicity and death.

An exploratory study was conducted to determine the acute toxicity of olipudase alfa at doses of 10 and 20 mg/kg in ASMKO mice (Study 04-0047Pnp). Four female mice (Group 1) were administered 20 mg/kg of olipudase alfa by bolus IV administration, while 2 female mice (Group 2) received 10 mg/kg of olipudase alfa. In Group 1, 2 animals were found dead 24 hours post-olipudase alfa administration, while other 2 animals showed adverse clinical observations of severe lethargy at 15 and 17 hours post olipudase alfa administration and were subsequently euthanized. Animals administered 10 mg/kg of olipudase alfa (Group 2) showed adverse clinical observations of mild lethargy at 15 and 21 hours post-olipudase alfa administration and were subsequently euthanized. Necropsy revealed no gross macroscopic findings in any mice. Analysis of serum chemistry parameters (unfasted) resulted in mild increases in cholesterol, ALT and AST in animals receiving both 10 and 20 mg/kg of olipudase alfa. Based on these results, it appears that single doses  $\geq 10$  mg/kg of olipudase alfa administered IV in ASMKO mice are not tolerated and result in acute toxicity.

Single-dose exploratory toxicity study was performed to determine the potential toxicity of olipudase alfa in ASMKO mice following a single rapid intravenous administration (Study 04-0158Pnp). Male and female, ASMKO mice were assigned to 4 groups. Each group received dose preparations containing vehicle control, 0.1, 0.3 or 1.0 mg/kg of olipudase alfa, respectively. Under the conditions of this study, the NOAEL of olipudase alfa administered as a rapid intravenous bolus dose in ASMKO mice is 0.3 mg/kg.

The purpose of Study 04-0025Pnp was to determine the potential toxicity of olipudase alfa in ASMKO and C57BL/6 mice following a single rapid intravenous administration. Male and female, ASMKO and

C57BL/6 mice were assigned to 8 groups. Groups 1 and 5 received vehicle control, Groups 2 and 6 received 3 mg/kg of olipudase alfa and Groups 3, 4, 7 and 8 received 10 mg/kg of olipudase alfa. There were no significant pathological findings or clinical observations in any of the C57BL/6 mice, however there were significant observations noted in ASMKO mice. Unscheduled deaths were seen in 5 ASMKO mice administered 10 mg/kg, which were often preceded by clinical observations of mild to severe lethargy. Significant body weight loss was noted in the 3 and 10 mg/kg dose groups. Clinical pathology analysis showed a dose-dependent increase in ALT (2-fold), AST (7-fold), bile acids (10-fold), and cholesterol (2-fold) in olipudase alfa-treated ASMKO mice at doses of  $\geq 1$  mg/kg, compared to vehicle control. Increases in serum amyloid A (SAA) and serum amyloid P component (SAP) were observed at  $\geq 24$  h post-dose in mice receiving 3 or 10 mg/kg olipudase alfa. In addition, microscopic evaluation revealed that olipudase alfa-treated ASMKO mice exhibited a dose-dependent higher incidence and severity in hepatocellular ballooning degeneration in the liver and apoptosis in the liver and adrenal gland compared to vehicle-treated ASMKO mice. Adrenal hemorrhage was noted in the 10 mg/kg dose group. Under the conditions of this study, the NOAEL of olipudase alfa administered as a rapid intravenous bolus dose in C57BL/6 mice is greater than 10 mg/kg. The NOAEL in ASMKO mice was not determined.

Two single-dose studies were conducted in ASMKO mice to evaluate the effects of N-acetyl L-cysteine (NAC) and S-adenosylmethionine (SAM) with dosing of olipudase alfa at high doses.

In Study 04-0870Pnp, one male and one female ASMKO mouse received NAC at 140 mg/kg by IP administration 30 minutes prior to receiving olipudase alfa at 20 mg/kg by bolus IV administration. NAC was then given at 70 mg/kg following the initial administration, 6 hours later. Based on the mild to moderate lethargy seen in all mice in the same time frame as dosing with olipudase alfa alone, pretreatment with NAC followed by olipudase alfa administration does not result in the survival of animals.

In Study 04-0839, twenty-four male and female ASMKO mice were divided into 4 Groups. Group 1 and 2 were to receive 20 mg/kg of olipudase alfa followed by 165 mg/kg of SAM, hourly for the first 8

hours then every 8 hours for 2 more doses. Groups 3 and 4 were to receive 20 mg/kg of olipudase alfa followed by a 140 mg/kg loading dose of NAC and then 70 mg/kg of NAC every 6 hours for 48 hours. Based on the moderate to severe lethargy seen in all but one mouse, in the same time frame as dosing with olipudase alfa alone, it was concluded that under the conditions of this study dosing with SAM and NAC following olipudase alfa administration did not protect the mice from the olipudase alfa toxicity.

An exploratory study was conducted to investigate the acute toxicity of a single dose of olipudase alfa at 10, 20 or 30 mg/kg in heterozygous ASMKO<sup>+/-</sup> mice (Study 05-0975Pnp). In conclusion, heterozygote ASMKO<sup>+/-</sup> mice did not experience toxicity following administration of olipudase alfa at doses up to 30 mg/kg.

The study was conducted to investigate the ability of olipudase alfa to elicit apoptosis in the ASMKO mice (Study 07-1329Pnp). Male and female C57BL/6 and ASMKO mice were administered a single intravenous dose of olipudase alfa (20 mg/kg) or vehicle. Necropsy was performed 2, 6 or 18 hours post-dose administration. Under the conditions of this study, apoptosis was observed in the liver of the ASMKO mice following administration of olipudase alfa. However, the degree of apoptosis that was elicited by olipudase alfa administration is unlikely to play a significant role in the severity of the clinical observations noted following treatment.

Two exploratory studies were designed to determine whether an increased sphingomyelin load due to an increased substrate accumulation with age resulted in increased toxicity in ASMKO mice (Studies 05-0836Pnp and 06-0060Pnp). Based on the results of study 05-0836Pnp, older ASMKO mice, that are known to have an increased substrate load, succumbed to the olipudase alfa mediated toxicity at an earlier time point than mice of a younger age.

To further evaluate the effect of substrate load on olipudase alfa associated toxicity, 22 to 28 week old ASMKO mice were dosed with olipudase alfa at 0.1 mg/kg or 0.3 mg/kg and microscopic analysis of tissues was performed (Study 06-0060Pnp). Under the conditions of this study, following single administration of olipudase alfa to 22-28 week old ASMKO mice, the highest dose of olipudase alfa at which histologic effects did not differ from vehicle control was 0.1 mg/kg. Findings in this study are

similar to those using ASMKO mice at 8-10 weeks of age, suggesting that the substrate levels present in 22-28 week old ASMKO mice do not appear to increase toxicity as assessed under the conditions of this study.

The exploratory study was designed to determine the acute toxicity of a single administration of olipudase alfa in splenectomized ASMKO mice (Study 06-0058Pnp). Male splenectomized ASMKO mice were placed into 3 groups: Group 1 (n=4) were untreated controls, Group 2 (n=8) received olipudase alfa at 10 mg/kg by bolus IV injection and Group 3 (n=8) received olipudase alfa at 20 mg/kg by bolus IV injection. Under the conditions of this study, removing the spleen from male ASMKO mice prior to receiving a known toxic dose of olipudase alfa resulted in some protective effects, depending on the dose administered. At 10 mg/kg, spleneetomy appears to have protected the ASMKO mice from lethality since all animals survived out to 96 hours, and this dose had previously been identified as the LD<sub>50</sub> at 48-72 hours. At 20 mg/kg, toxicity was still observed with all animals either dead or requiring euthanasia by 48 hours. However, the toxicity does appear to be somewhat delayed since previous studies indicated that 20 mg/kg olipudase alfa resulted in death within 24 hours of administration.

The study evaluated the potential impact of route of administration on the toxicity was designed to determine the acute toxicity of olipudase alfa following SC administration at 30 mg/kg to ASMKO mice (Study 04-0741Pnp). Under the conditions of this study, SC administration of olipudase alfa at 30 mg/kg in ASMKO mice resulted in acute toxicity with adverse clinical observations and microscopic findings similar to that observed previously in IV treated animals. However, the toxicity was slightly delayed (24 to 48 hours following administration) compared to IV administration of olipudase alfa at 30 mg/kg, which produced acute toxicity within 6 hours (Study 03-0788Pnp).

A GLP single-dose acute toxicity study in ASMKO mice was performed to evaluate the safety of olipudase alfa following a single bolus IV administration (Study 05041). Male and female ASMKO mice were assigned to 4 groups based on body weight. Group 1 was administered vehicle while Groups 2 to 4 were administered olipudase alfa at 0.03, 0.1 or 0.3 mg/kg, respectively, by bolus IV injection. Based upon no olipudase alfa-associated



	<p>changes in the macroscopic analysis, clinical chemistry, hematology, clinical observations and body weight parameters, a bolus IV administration of olipudase alfa to ASMKO mice resulted in a NOEL of 0.1 mg/kg. Based upon the slight increase in the microscopic findings of foci of inflammation in the liver, without a corresponding increase in liver enzymes suggesting a significant clinical finding, IV administration of olipudase alfa to ASMKO mice resulted in a NOAEL of 0.3 mg/kg in ASMKO mice, the highest dose administered.</p> <p>A GLP single-dose acute toxicity study in Beagle dogs was performed to evaluate the potential toxicity of the olipudase alfa, when administered via intravenous injection at 0 (vehicle control), 3, 10 or 30 mg/kg to dogs as a single dose followed by a 2-week recovery period (Study 02026). In addition, samples were collected for toxicokinetic evaluation. The TK parameters in both the male and female dogs were linear with dose. Based on the observation that all animals were normal 24 hours post-dose, and considering that there were no test article related effects on body weights, food consumption, body temperature, respiratory rate, ECGs and oxygen saturation, and no clear or lasting effects on blood pressure, or clinical or anatomic pathology assessments, the NOAEL for olipudase alfa when given as a single slow bolus intravenous injection to Beagle dogs was considered to be 30 mg/kg.</p>
<p>2) Repeated dose toxicity</p>	<p>In a GLP repeat-dose toxicity study, Sprague-Dawley rats were administered olipudase alfa at doses of 0, 3, 10, and 30 mg/kg by IV bolus injection once every other week for 26 weeks followed by a 4-week recovery period (Study 02027). Olipudase alfa exposure in both the male and female rats increased in a less than dose proportional manner. IV administration of olipudase alfa to male and female SD rats once every 2 weeks for 26 weeks (14 total doses) at 3, 10 or 30 mg/kg was well tolerated and resulted in a NOAEL of 30 mg/kg, the highest dose tested.</p> <p>In a GLP repeat-dose toxicity study, male and female ASMKO mice were administered olipudase alfa once every other week for 12 weeks (7 total doses) at 0, 0.3, 1, and 3 mg/kg by bolus IV injection (Study 04005). Repeated IV administration of olipudase alfa to ASMKO mice up to 3 mg/kg every other week for 12 weeks was well-tolerated with no treatment-related adverse findings. Under the conditions of this study,</p>

the presence and level of an anti-olipudase alfa antibody response in ASMKO mice appeared to be dose-responsive and antibody levels were still detected 28 days after the final dose. Based on the reversibility and mild dose-responsive findings, IV administration of olipudase alfa to ASMKO mice once every other week for 12 weeks at 0.3, 1.0 or 3.0 mg/kg/dose resulted in a NOAEL of 3.0 mg/kg in male and female ASMKO mice.

A second GLP repeat dose toxicity study was conducted in larger groups of ASMKO mice to determine the potential toxicity of olipudase alfa when administered at 0, 0.3, 1.0, or 3.0 mg/kg once every other week for 13 weeks by intravenous injection (7 doses), followed by a 4-week recovery period (Study 06031). Results: Intravenous administration of olipudase alfa to ASMKO mice once every other week for 13 weeks resulted in similar effects as those observed in study 04005, was well tolerated, and resulted in a NOAEL of >3.0 mg/kg in male and female ASMKO mice.

In a GLP repeat-dose toxicity study, cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) were administered olipudase alfa at doses of 0, 3, 10, and 30 mg/kg by 30-minute IV infusion every other week for 26 weeks (14 doses) with a 4-week recovery period (Study 07007). Single dose TK following the first olipudase alfa infusion were not dose-proportional, as the terminal elimination half-life increased and the clearance decreased with escalating dose levels. At each dose level, olipudase alfa exposure after Day 71 and 169 was 30% to 50% lower than that observed following the first infusion. Decreases in olipudase alfa exposures could be correlated to increased anti-olipudase alfa titers. Anti-olipudase alfa antibody levels were detectable in groups that received olipudase alfa by Day 29 (after the 3rd dose). There was an overall trend in increasing anti-olipudase alfa antibody titers after repeated dosing, with maximal antibody titers observed between the 7th and 13th dose administrations. Under the conditions of this study, in the absence of treatment-related findings at any dose level, the NOAEL for male and female cynomolgus monkeys treated with olipudase alfa by IV infusion every 2 weeks for 26 weeks was 30 mg/kg/dose, the highest dose tested.

#### **Evaluation of Dosing Regimen**

Exploratory repeat-dose studies were conducted in ASMKO mice to determine if a controlled reduction

in the sphingomyelin level could reduce the toxicity associated with administration of olipudase alfa at doses  $\geq 10$  mg/kg.

*Dosing 5 mg/kg of olipudase alfa every 2 hours for a total dose of 20 mg/kg over 6 hours (Study 04-0506Pnp)*

Under the conditions of this study, administration of olipudase alfa dosed at 5 mg/kg in female ASMKO mice, every 2 hours for a total dose of 20 mg/kg over 6 hours resulted in acute toxicity. This dosing regimen resulted in the death of all animals within 24 hours of the first administration, similar to a single bolus IV administration of 20 mg/kg of olipudase alfa.

*A low debulking dose followed by a high dose*

- Study 04-0099Pnp. Male and female ASMKO mice were placed into 3 groups. Group 1 was administered olipudase alfa at 3 mg/kg on Day 1 and vehicle on Day 6 via bolus IV administration. Groups 2 and 3 were administered olipudase alfa at 3 mg/kg on Day 1 and 20 and 30 mg/kg on Day 6, respectively, by bolus IV injection. Results from this study demonstrate that administration of a low, pharmacologically relevant dose of olipudase alfa (3 mg/kg) known to reduce sphingomyelin load, prior to a known toxic dose (20 or 30 mg/kg), can prevent the mortality associated with a single administration of olipudase alfa at a dose  $\geq 20$  mg/kg.

- Study 04-0505Pnp. Based on the positive results of Study 04-0099Pnp, an additional exploratory study was designed to determine whether sphingomyelin content in the lung of ASMKO mice would be depleted when dosed with olipudase alfa at 3 mg/kg on Day 1, followed by 30 mg/kg on Days 6, 8 and 11. On Day 8 of the study, prior to dose administration, 4 of the 6 animals in Group 3 were found dead and the other 2 animals were severely lethargic and moribund. These animals were subsequently euthanized. Based on these findings, Group 2 was administered 10 mg/kg of olipudase alfa on Days 8 and 11. One animal in Group 2 was found severely lethargic and moribund on Day 10 and was euthanized. Prior to dosing on Day 11, 3 of the 5 animals in Group 2 were found moderately lethargic. All five remaining animals in this group were dosed and subsequently euthanized 4 hours after dosing, due to the observed lethargy, without further evaluation. Based on the findings from this study, by reducing the amount of substrate in the ASMKO mouse with a 3 mg/kg dose, a 30 mg/kg dose 5 days later does still resulted in

delayed toxicity. Due to the toxicity observed, sphingomyelin content in the lung was not measured.

- Study 05-1239Pnp. The goal of this study was to confirm the clinical results of Study, 05-1009Pnp when an initial de-bulking dose of 3.0 mg/kg was given followed by a toxic dose (20.0 mg/kg) on Day 3, and all mice survived. Based on clinical observations of toxicity for Study 05-1009 and the clinical observations in this study, it is concluded that a single debulking dose of olipudase alfa (3 mg/kg) prevented toxicity to a higher dose (20 mg/kg) on Day 3.

*Dosing on Study Days 1, 4, 6, and 8 at 3 mg/kg for a total of four doses, then dosed at 20 mg/kg, 72 hours following the final 3 mg/kg dose (Study 04-0889Pnp)*

Results from this study demonstrate that repeated low doses of olipudase alfa prior to the administration of a known toxic dose prevents the previously noted toxicity findings associated with a single 20 mg/kg dose.

*Repeated intravenous administrations following a debulking phase (Study 10-00262)*

ASMKO mice were administered 3 mg/kg olipudase alfa on Study Days (SD) 1, 3, 5, 7 (Debulking Phase). Beginning on SD 9 and continuing every other week for 13 weeks (7 doses) mice received treatment doses of 3, 10, or 30 mg/kg olipudase alfa (Treatment Phase). Results from this study demonstrated that in ASMKO mice multiple doses of olipudase alfa at 3, 10, or 30 mg/kg could be safely administered following a olipudase alfa debulking regimen. This is in contrast to single administrations of olipudase alfa at doses  $\geq 10$  mg/kg that result in the death of the mice. Based on the results of this study, IV administration of olipudase alfa to male and female ASMKO mice once every other week for 13 weeks following a debulking dosing phase resulted in a NOAEL of 30 mg/kg.

*Various intravenous debulking regimens followed by a dose of 20 mg/kg (Study 12-03293)*

Male and female ASMKO mice were placed into 4 groups and administered olipudase alfa by IV bolus injection. Group 1 received 3 mg/kg on Days 1, 3, 5, and 7 (Debulking Phase) followed by 20 mg/kg on Day 9 (Treatment Phase). Group 2 received 3 mg/kg on Days 1, 8, 16, and 22 followed by 20 mg/kg on Day 29. Group 3 received 3 mg/kg on Days 1, 16, 29 and 43 followed by 20 mg/kg on Day 57. Group 4 served as an undosed control. Under the conditions of

	<p>this study, olipudase alfa can be administered as a debulking dose of 3 mg/kg in ASMKO mice either every other day or every week prior to a treatment dose of 20 mg/kg without significant toxicity. The dosing regimen of debulking doses of every other week prior to a high-dose treatment may not be as well tolerated as the other dosing regimens in ASMKO mice.</p>
<p>3) Genotoxicity: in vitro</p>	<p>In line with ICH Topic S6, studies to assess the mutagenic potential of olipudase alfa have not been conducted and no genotoxicity studies are required for olipudase alfa. Genotoxic and mutagenic potential would not be anticipated with olipudase alfa based on the structure of the drug substance (a recombinant human protein), its impurity profile and the excipients in the final product</p>
<p>in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)</p>	-
<p>4) Carcinogenicity:</p>	<p>The ICH S6 guidance "Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals" states that standard carcinogenicity studies are not required for biotechnology-derived pharmaceuticals except when there is a concern about the carcinogenic potential. Sanofi does not consider olipudase alfa to have carcinogenic potential and thus nonclinical carcinogenicity studies with olipudase alfa are not necessary. Based on the point that this is a recombinant human protein, on the available data from the toxicology studies, and on a search of the available databases of or related to olipudase alfa neoplasm formation, the weight-of-evidence does not support an increased risk of cancer from olipudase alfa. In addition, the potential for a significant hypersensitivity reaction in rodents upon life-time administration would preclude a meaningful study outcome for carcinogenicity.</p>
<p>long-term studies</p>	-
<p>short-term studies or mid-term studies</p>	-
<p>additional studies</p>	-
<p>5) Reproductive and developmental toxicity:</p>	
<p>effects on fertility and early embryonic development</p>	<p>In a GLP fertility study, male and female CD-1 mice were administered olipudase alfa at doses of 0, 3.16, 10.0, and 30.0 mg/kg by bolus IV administration every other day (Study FER0510). Male mice were administered the test article or the control article once</p>

	<p>every other day beginning 28 days prior to cohabitation, during cohabitation and continuing until euthanasia on Days 49 to 53 of study. Female mice were administered the test article or the control article once every other day beginning 15 days before cohabitation, during cohabitation and continuing until Gestation Day (GD) 7. Administration of olipudase alfa had no effects on mating and fertility of the male or female mice or cesarean section and litter parameters of female mice evaluated at GD 7. On the basis of these study data, both the paternal and maternal NOAELs for olipudase alfa were 30.0 mg/kg, the highest dose evaluated:</p>
<p>embryotoxicity</p>	<p>In a GLP embryo-fetal toxicity study, the test article, olipudase alfa, and the vehicle control article were administered via IV bolus injection once daily to pregnant Crl:CD1 (ICR) mice on GDs 6 through 15 at dose levels of 0, 3, 10 and 30 mg/kg/day (Study TER0694). In pregnant CD-1 mice, maximum serum concentrations were observed at 0.033 to 0.166 hour (the first or second sample taken post-injection). Both <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-24}</math> increased in a close to dose-proportional manner. A weak immunogenicity response was observed in 16 of 58 (28%) olipudase alfa-treated animals on GD 13. IV administration of olipudase alfa to pregnant Crl:CD1 (ICR) mice once daily on GDs 6 through 15 at doses of 3, 10, or 30 mg/kg/day did not result in any mortality or effects on maternal body weight, body weight gains, and food consumption, or any effects on embryo-fetal survival or fetal body weights. An increased incidence of fetal exencephaly that slightly exceeded historical control was observed at doses <math>\geq 10</math> mg/kg/day, although the relevance of this observation for humans is unknown. On the basis of these data, the maternal NOAEL for olipudase alfa is 30 mg/kg/day, the highest dose tested, and the developmental NOAEL is 3 mg/kg/day.</p> <p>In a GLP embryo-fetal toxicity study, pregnant New Zealand White (NZW) rabbits were dosed IV with olipudase alfa or the control article once daily from GD 6 through 19 at doses of 0, 0, 3, 10, and 30 mg/kg/day. There were no olipudase alfa-related abortions or deaths at any dose. Six out of 7 pregnant olipudase alfa-dosed females showed positive ADA results on GD 12; however, there were no obvious correlations between ADA results and their olipudase alfa exposures on GD 12. Mean serum olipudase alfa</p>

	<p>exposure increased proportionally to dose (from 3 to 30 mg/kg). There were no olipudase alfa related effects on embryo-fetal survival or fetal body weights, and there were no olipudase alfa related fetal external, visceral, or skeletal abnormalities at any dose. Therefore, the maternal and developmental NOAELs were 30 mg/kg/day, the highest dose tested.</p>
<p>prenatal and postnatal toxicity</p>	<p>In a GLP pre- and postnatal developmental toxicity study, female CD-1 mice were administered olipudase alfa at doses of 0, 3.16, 10.0, and 30.0 mg/kg by bolus IV administration (Study DPN0380). F0 generation female mice were administered the control article (Groups 1 and 2) or the test article (Groups 3 through 5) by bolus IV administration once every other day starting on Day 6 of presumed gestation (GD 6) through Day 19 or 20 postpartum [lactation day (LD) 19 or 20; mice that delivered a litter] or GD 22 (mice that did not deliver a litter). F1 generation pups were not directly administered the test article and/or the control article formulations. The maternal NOAEL for olipudase alfa was 30.0 mg/kg, the highest dose tested. The NOAEL for reproduction in the dams and for viability and development in the offspring was also 30.0 mg/kg. There were no olipudase alfa-related effects on any developmental and reproductive parameters evaluated in the F1 generation male and female offspring.</p>
<p>studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed</p>	<p>Juvenile toxicity studies were not conducted as studies of this nature in the ASMKO mouse were not feasible.</p>
<p>6) local tolerance</p>	<p>The assessment of local tolerability was incorporated into the repeat-dose toxicology study in cynomolgus monkeys by macroscopic and microscopic evaluation of the IV infusion sites (Study 07007). No findings related to olipudase alfa administration were observed.</p>
<p>7) additional toxicity studies:</p>	
<p>antigenicity (antibody response)</p>	<p>The presence of olipudase alfa specific antibodies in serum samples was evaluated in chronic toxicity study with olipudase alfa in Sprague-Dawley rats (Study 03-0604Pnp/ Toxicology Study 02027). Rats were administered vehicle, 0.37, 1.23 or 3.7 mg/ml rhASM-(olipudase alfa doses: 3, 10, 30 mg/kg/dose). Predose samples at Day 1, 85, and 183 were evaluated. At the dose levels and time points evaluated in this study, the presence of antibodies to rhASM was minimal or absent.</p>

	<p>Additionally, antibody response was determined in the repeat-dose toxicology studies 04005 (rats) and 07007 (monkeys), in embryo-fetal developmental toxicity studies TER0694 (CD-1 mice) and TER0698 (monkeys). Data are presented in relevant paragraphs.</p>
immunotoxicity	-
study of the mechanisms of action	Special studies of the mechanisms of action have not been performed.
drug dependence	As olipudase alfa does not cross the blood brain barrier, studies evaluating the drug abuse liability were not warranted.
toxicity of metabolites	Not applicable.
toxicity of impurities	No data available.
other	<p><i>Hemolysis in Human Whole Blood Assay (Study 01009)</i></p> <p>The objective of this study was to determine the hemolytic potential of olipudase alfa on human whole blood erythrocytes <i>in vitro</i>. Under the conditions of administration of this assay, olipudase alfa at a concentration of 1.1 mg/ml gave no hemolysis response and was, therefore, negative for hemolytic activity.</p> <p><i>Olipudase Alfa Lot Comparison</i></p> <p>Exploratory toxicity studies were conducted to compare the toxicity profile of various lots of olipudase alfa. The goal of the comparison was to eliminate variability among lots of the same process.</p> <p>Seven female ASMKO mice received a single administration of olipudase alfa, Lot [REDACTED], at 20 mg/kg by bolus IV administration (Study 05-0372Pnp). This dose of olipudase alfa had been shown to produce lethality within 24 hours of administration with Lot [REDACTED] (Study 04-0047Pnp). Under the conditions of this study, Lot [REDACTED] olipudase alfa produced similar toxicity as Lot [REDACTED] olipudase alfa, based on the findings of mild to severe lethargy and gross macroscopic findings in the adrenal glands at a dose of 20 mg/kg.</p> <p>In a similar study (Study 12-02784) the toxicity profile of olipudase alfa Lot [REDACTED] with HMWS-olipudase alfa levels of &lt;10% (8.3%) were compared to olipudase alfa Lot [REDACTED] with HMWS-olipudase alfa levels of &gt;10% (11.0%) in ASMKO mice. Male and female ASMKO mice were administered 3 or 10 mg/kg of olipudase alfa Lot [REDACTED] or by bolus IV administration. Under the conditions and results of this study, following a single IV administration of</p>



	olipudase alfa, the toxicity profiles are observed to be similar for Lot [REDACTED] and Lot [REDACTED].
5. Conclusions on non-clinical study	<p>A comprehensive nonclinical research program was conducted with olipudase alfa in a number of species and at a range of doses and dosing regimens. Animals in all studies were dosed IV, either as a bolus injection or infusion, as this is the route of administration used in patients (one exception was a study evaluating the SC route). These studies demonstrate that olipudase alfa safely and effectively depletes sphingomyelin in a mouse model of ASMD when a debulking regimen is used.</p> <p>Pharmacodynamic studies were conducted in ASMKO and C57BL/6 mice. Sphingomyelin levels in the liver, spleen, kidney and lung were significantly reduced following a single administration of olipudase alfa at 1, 3, or 5 mg/kg in ASMKO mice. Sphingomyelin levels began to reaccumulate or had returned to baseline levels 2 to 4 weeks following the last dose. This supports a dosing regimen of every other week to provide maximum depletion of sphingomyelin.</p> <p>Pharmacokinetic studies showed no accumulation after repeated QOW administration, less than dose proportional increase in systemic exposure over the dose range studied in toxicology studies (except in mice where there was near dose proportional increase), no consistent trend for sex differences in exposure, and a decrease in exposure with ADA. Distribution to the liver, spleen, kidney, and lung was evident, with no penetration of the blood brain barrier.</p> <p>Toxicity studies were conducted in BALB/c mice, C57BL/6 mice, CD-1 mice, SD rats, beagle dogs, NZW rabbits, and cynomolgus monkeys. Study regimens varied from a single administration, debulking, to every other week administration for up to 6 months to support lifetime administration in ASMD patients. In studies conducted in BALB/c mice, C57BL/6 mice, CD-1 mice, NZW rabbits, SD rats, beagle dogs, and cynomolgous monkeys, olipudase alfa was well tolerated and no adverse findings were identified.</p> <p>Toxicity studies were also conducted in ASMKO mice based on its relevant biochemical and physiological similarity to the phenotype of human ASMD. The ASMKO mouse was considered to be the most sensitive toxicological species with acute toxicity findings at doses <math>\geq 10</math> mg/kg following a single administration.</p>

In developmental and reproductive toxicity studies conducted in NZW rabbits, no olipudase alfa-related effects were observed at the highest dose of olipudase alfa evaluated, i.e., 30 mg/kg/day. An increased incidence of exencephaly was observed when pregnant mice were treated daily with olipudase alfa at  $\geq 10$  mg/kg/day. This incidence was slightly higher than historical control data. The relevance of this observation for humans is unknown.

Juvenile toxicity studies were not conducted as studies of this nature in the ASMKO mouse were not feasible. In additions, due to the fact that olipudase alfa is an enzyme replacement therapy, studies evaluating the genotoxicity, carcinogenicity, or drug abuse liability were not required.

In conclusion, the nonclinical studies conducted with olipudase alfa were performed based on the appropriate ICH and international guidance documents, and support the registration of olipudase alfa in patients with ASMD.



Applicant (Marketing Authorisation Holder)

*С. П. Л.*

КЕРІВНИК РОЗДІЛУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. П.

## Звіт про доклінічні дослідження №01

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	КСЕНПОЗИМ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) Лікарський засіб обмеженого застосування (препарат-сирота)
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	<p>Фармакологічні дослідження були проведені на мишачій моделі дефіциту кислій сфінгомелінази (ASMD) – мишах, нокаутних за кислую сфінгомеліназою (ASMKO). У мишей ASMKO заблоковані обидва алелі гена <i>Asm</i>, що призводить до повної відсутності активності ферменту. В усіх дослідженнях використовувався внутрішньовенний (в/в) шлях введення, оскільки саме цей спосіб застосовується для введення пацієнтам.</p> <p>Примітка: в деяких звітах про дослідження оліпудаза альфа називається кислую сфінгомеліназою (ASM) або рекомбінантною ASM людини (rhASM).</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p>Вплив оліпудази альфа на зменшення сфінгомеліну після одноразового введення дозами 1, 3 та 5 мг/кг оцінювали на мишах ASMKO (дослідження 02-0428Pnp, 05-1223Pnp та 01-0110Pnp відповідно). Вміст сфінгомеліну вимірювали за допомогою біохімічного аналізу, починаючи через 1 день і до 4 тижнів після введення оліпудази альфа. Для вимірювання вмісту сфінгомеліну в дослідженнях 01-0110Pnp та 02-0428Pnp використовували твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA) з використанням лізеніну, а в дослідженні 05-1223Pnp – аналіз на основі Amplex Red.</p> <p>Концентрації сфінгомеліну в плазмі крові суттєво не знижувалися порівняно з вихідним рівнем (дослідження 01-0110Pnp), але рівні знизились у всіх інших тканинах-мішенях. Усі результати порівнювали з рівнями сфінгомеліну до введення лікарського засобу для розрахунку відсотка зменшення сфінгомеліну. Спостерігалось залежне від дози зниження рівня сфінгомеліну в усіх досліджуваних тканинах. Порівнюючи дані трьох досліджень, було зроблено висновок, що приблизно 75 % зменшення сфінгомеліну відбувається в печінці та селезінці через 3–7 днів після введення дози 1,0, 3,0 або 5,0 мг/кг rhASM, а повторне накопичення сфінгомеліну починається через 7 днів після введення.</p> <p>Метою дослідження 05-0129Pnp було визначити зниження рівня сфінгомеліну після введення трьох серій оліпудази альфа мишам</p>

АСМКО. Порівняння було зроблено для підтримки використання цих серій досліджуваного препарату в токсикологічних дослідженнях. Мишам вводили одноразову дозу оліпудази альфа 3 мг/кг та через 24 або 72 години після введення відбирали тканини для аналізу рівнів сфінгомеліну за допомогою аналізу на основі Amplex Red. Одноразове введення серій SM049DP, SM066 та SM078 оліпудази альфа дозою 3 мг/кг знижувало рівень сфінгомеліну у тканинах-мішенях залежним від часу чином без суттєвих відмінностей між серіями.

Зміни у процесах виробництва оліпудази альфа під час розробки лікарського засобу зумовили необхідність проведення доклінічної оцінки порівнянності процесу В та процесу С. У дослідженні 15-06259 мишам АСМКО вводили одноразову дозу оліпудази альфа 0, 1 або 3 мг/кг, виробленої шляхом процесу В або процесу С. Рівні сфінгомеліну вимірювали у печінці, селезінці та нирках через 3 дні після введення, а також збирали кров для аналізу на вміст кераміду через 10, 45, 120 та 540 хвилин та через 3 дні після введення. В умовах дослідження не спостерігалось статистично значущих відмінностей у рівнях кераміду або сфінгомеліну в тканинах після одноразового в/в введення мишам АСМКО оліпудази альфа, виробленої шляхом процесу В та процесу С, у дозі 1 або 3 мг/кг до 3 днів після введення.

У процесі виробництва оліпудази альфа спостерігалось утворення високомолекулярних сполук (ВМС). Для оцінки можливого впливу цих ВМС на ефективність оліпудази альфа було проведено два дослідження [02-0495Pnp та 02-0790Pnp] з визначення рівнів сфінгомеліну в тканинах-мішенях після одноразового введення. Мишам АСМКО вводили одноразову дозу оліпудази альфа 1,0 мг/кг (дослідження 02-0790Pnp) або 5,0 мг/кг (дослідження 02-0495Pnp), або ВМС оліпудази альфа і відбирали тканини через 24 або 72 години після введення для біохімічного аналізу сфінгомеліну. Не було виявлено відмінностей у зниженні рівня сфінгомеліну в жодній тканині після одноразового введення 5 мг/кг оліпудази альфа або ВМС оліпудази альфа. У всіх тканинах рівні сфінгомеліну після одноразового введення 5 мг/кг знижувалися до рівнів, близьких до вихідних. Ці дані свідчать, що ВМС не впливають на ефективність оліпудази альфа.

Було проведено два дослідження для оцінки фармакодинаміки оліпудази альфа при повторному введенні препарату 1 раз на 2 тижні протягом 12 тижнів мишам АСМКО.

У дослідженні 02-1084Pnp мишам АСМКО вводили 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг або 1 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом 12 тижнів, загалом 6 введень. Рівні сфінгомеліну вимірювали біохімічним методом за допомогою ELISA з Amplex Red та гістологічно за допомогою комп'ютерної морфометрії зрізів, забарвлених таніновою кислотою та толуїдиновим синім. Результати біохімічного аналізу

	<p>рівнів сфінгомеліну свідчать, що в печінці, селезінці та нирках спостерігалось зменшення сфінгомеліну як через один, так і через два тижні після введення оліпудази альфа. Зменшення було залежним від дози, найбільше зменшення сфінгомеліну визначали у групі найвищої дози (1 мг/кг). Зменшення сфінгомеліну в легенях не було виявлено в жодній групі дозування. Повторне накопичення сфінгомеліну починалося через 2 тижні після введення оліпудази альфа. Ці дані підтримують запропонований режим дозування 1 раз на 2 тижні. Результати гістопатологічних аналізів корелюють з результатами біохімічних аналізів. Чітка залежність «доза-відповідь» спостерігалась у печінці та селезінці. У печінці рівень сфінгомеліну знижувався на 56 %, 77 % та 99 % відповідно до дози порівняно з рівнем при застосуванні плацебо. У легенях не спостерігалось зменшення сфінгомеліну порівняно з плацебо при будь-якому рівні дози. У нирках сфінгомелінін знижувався на 50 %, 44 % і 59 % відповідно порівняно з рівнем при застосуванні плацебо. У селезінці сфінгомелінін знижувався на 37 %, 70 % і 88 % відповідно порівняно з рівнем при застосуванні плацебо.</p> <p>У дослідженні 04-0813 мишам А5МКО вводили внутрішньовенно носій лікарського засобу або оліпудази альфа 0,3, 1,0 або 3,0 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом 12 тижнів, загалом 7 введень. Рівні сфінгомеліну вимірювали в легенях, печінці та селезінці за допомогою біохімічного аналізу з Amplex Red. Спостерігалось залежне від дози зниження рівня сфінгомеліну в легенях та селезінці, а рівень у печінці знижувався до рівня, близького до фонового, в усіх групах дозування. Рівні сфінгомеліну в легенях знизилися на 61 та 58 % порівняно з рівнями при застосуванні носія лікарського засобу в групах дозування 1 та 3 мг/кг відповідно. В усіх досліджуваних тканинах рівні сфінгомеліну підвищувалися через 28 днів після останнього введення.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Було проведено 5 досліджень з метою вивчення токсичного впливу одноразової високої дози оліпудази альфа на мишах А5МКО (дослідження 05-1008Pnp, 05-0127Pnp, 05-0374Pnp та 06-0129Pnp) і мишах лінії С57BL/6 (дослідження 05-0436Pnp). Оліпудази альфа вводили дозою 20 мг/кг у всіх дослідженнях за винятком дослідження 05-0374Pnp, в якому оцінювали дози 0,3, 3,0 та 10 мг/кг. Сироватку крові збирали в різні часові точки від 2 хвилин до 9 годин у мишей А5МКО та від 2 до 48 годин у мишей лінії С57BL/6. У всіх дослідженнях визначали профіль прозапальних цитокінів за допомогою Bio-Plex Mouse Cytokine 18-Plex Panel. Також у всіх дослідженнях, окрім дослідження 05-0436Pnp, визначали рівні катаболітів сфінгомеліну – кераміду, сфінгозину (SPH) та сфінгозин-1-фосфату (S1P) методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PХ/МС-МС).</p>

Введення мишам ASMKO оліпудази альфа дозою 20 мг/кг суттєво підвищило рівні циркулюючих кераміду, SPH і S1P. Підвищення рівня кераміду було помічено через 2–5 хвилин після введення та загалом зберігалось протягом 9 годин (дослідження 05-1008Pnp і 06-0129Pnp). Рівні SPH та S1P також суттєво підвищилися в пізніші часові точки. SPH підвищився від  $66 \pm 31$  нг/мл до  $7744 \pm 1639$  нг/мл ( $p < 0,01$ , 4 години), а S1P підвищився від  $1040 \pm 174$  нг/мл до  $8652 \pm 4464$  нг/мл ( $p < 0,01$ , 4 години). Вимірювані рівні кераміду були в 100 разів більшими, ніж рівні SPH і S1P. Підвищення рівнів кераміду передувало підвищенню рівнів прозапальних цитокінів, включаючи IL-6 і Г-КСФ, після одноразового введення мишам ASMKO дози 3 мг/кг або більше. Однак, не спостерігалось підвищення рівня цитокінів у будь-якій часовій точці після введення оліпудази альфа дозою 20 мг/кг мишам лінії C57BL/6. Ці дані свідчать, що токсичність, яка спостерігається у мишей ASMKO після введення високих доз оліпудази альфа, є результатом швидкого підвищення рівнів катаболітів сфінгомеліну, що провокує запальну реакцію.

Відомо, що підвищення рівнів IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та Г-КСФ відповідає гострій фазі запалення. З метою визначення ролі цих цитокінів у підвищенні рівнів потенційних вазоактивних медіаторів, які можуть зумовити зниження артеріального тиску, зразки сироватки крові аналізували щодо рівнів оксиду азоту шляхом визначення кінцевих продуктів нітриту і нітрату після одноразового введення оліпудази альфа дозою 20 мг/кг (дослідження 05-0127Pnp). Результати цього аналізу продемонстрували приблизно двократне підвищення рівнів нітриту/нітрату через 6 годин після введення мишам ASMKO 20 мг/кг оліпудази альфа. Рівні нітриту/нітрату не вимірювали пізніше 6 годин після введення.

Рівні цитокінів аналізували при застосуванні різних режимів введення для зниження концентрації цільової речовини (debulking regimens) у 4 дослідженнях на мишах ASMKO (дослідження 05-1009Pnp, 05-1010Pnp, 05-1240Pnp і 05-0437Pnp). У кожному дослідженні застосовано різний режим дозування, але перша доза оліпудази альфа у всіх дослідженнях становила 3 мг/кг. У всіх дослідженнях сироватку крові збирали через 4 та 8 або 9 годин після останнього введення для вимірювання рівнів цитокінів за допомогою Bio-Plex Mouse Cytokine 18-Plex Panel.

У цьому та попередніх дослідженнях введення мишам ASMKO одноразової дози оліпудази альфа 3 мг/кг призвело до помірного підвищення рівнів прозапальних цитокінів. На відміну від цього, у мишей ASMKO, яким вводили одноразову дозу 20 мг/кг, спостерігалось виражене підвищення прозапальних цитокінів, що призводило до загибелі протягом 24 годин. Коли введенню оліпудази альфа дозою 20 мг/кг передувало принаймні одне введення дозою 3 мг/кг, токсичність зменшувалась. Рівні

прозапальних цитокінів у мишей ASMKO не підвищувалися у разі введення оліпудази альфа дозою 3 мг/кг або 3 мг/кг з наступним введенням 20 мг/кг. Крім того, не спостерігалось летальності у разі введення 20 мг/кг у режимі зі зниженням концентрації цільової речовини.

Було проведено 4 дослідження на мишах ASMKO з метою вивчення зв'язку рівнів кераміду та токсичності. Оцінювали різні дози та режими дозування, однак у всіх дослідженнях вимірювали рівні кераміду та його ізоформ методом РХ/МС-МС.

У дослідженні 07-1346 виявлено пряму кореляцію між кількістю кераміду та ізоформ кераміду і летальністю. Мишам ASMKO вводили оліпудазу альфа одноразовою дозою 10 мг/кг або 20 мг/кг і спостерігали за тваринами протягом 72 або 24 годин відповідно. П'ять з 9 мишей, які отримали 10 мг/кг оліпудази альфа (група 2) не вижили до часової точки 72 години, а 4 з 10 мишей, які отримали 20 мг/кг, потребували передчасного умертвіння через 9 годин після введення внаслідок підвищення клінічних показників токсичності. В умовах цього експерименту підвищені рівні як кераміду (загального), так і кераміду С16 корелювали з підвищеною летальністю та несприятливим клінічним результатом.

Загалом, не виявлено різниці в загальних рівнях та рівнях кераміду С16 у самців і самок мишей ASMKO, яким вводили 10 або 20 мг/кг rhASM.

У дослідженні 06-0778 оцінювали зміни рівнів циркулюючого кераміду та його ізоформ у мишей ASMKO, мишей дикого типу C57BL/6 та гетерозиготних мишей ASMKO (ASMKO-НЕТ). Мишей ASMKO-НЕТ використовували в цьому дослідженні для оцінки продукції кераміду в залежності від дози гена ASM. У мишей ASMKO виявлено стійке залежне від дози збільшення як загального, так і ізоформи С16 циркулюючого кераміду після введення оліпудази альфа, в той час як у мишей C57BL/6 та ASMKO-НЕТ – швидко минуло збільшення загального та С16 циркулюючого кераміду.

Вторинна мета цього дослідження полягала в аналізі зразків плазми крові на наявність С-реактивного білка (СРБ). Результати аналізу на СРБ показали, що зразки, відібрані у мишей ASMKO та C57BL/6, які отримували 20 мг/кг оліпудази альфа, не мали статистичних відмінностей у рівнях СРБ.

Вплив оліпудази альфа дозою 10 мг/кг на рівень кераміду в плазмі крові мишей C57BL/6 вивчали у дослідженні 07-1511. Вторинною метою було спостереження за гематологічними показниками для порівняння зі змінами таких, що спостерігалися у мишей ASMKO. Результати продемонстрували відсутність до 540 хвилин після введення значних змін гематологічних показників або рівнів циркулюючого кераміду після одноразового

	<p>введення мишам C57BL/6 10 мг/кг оліпудази альфа. Загальні концентрації циркулюючого кераміду були значно підвищені через 60 хвилин після введення, однак через 540 хвилин концентрації поверталися до рівнів, що спостерігалися без лікування. Основними ізоформами кераміду, рівень яких підвищувався після введення оліпудази альфа, були C16, C22 та C24. Крім того, не спостерігалось токсичності у відповідь на введення 10 мг/кг оліпудази альфа мишам C57BL/6 в досліджувані моменти часу.</p> <p>Для оцінки впливу на циркулюючий керамід, SPH та S1P режиму лікування для зниження концентрації цільової речовини мишам ASMKO вводили оліпудази альфа чотири рази по 3 мг/кг у 1-й, 3-й, 5-й та 8-й дні, після чого на 10-й день вводили 20 мг/кг (дослідження 07-1578). Клінічні ознаки токсичності та мас-спектроскопічний аналіз кераміду, SPH і S1P продемонстрували, що після введення оліпудази альфа в режимі для зниження концентрації цільової речовини (3, 3, 3, 3, 20 мг/кг) токсична реакція на високу дозу оліпудази альфа та підвищення рівнів кераміду, SPH та S1P усуваються. Усі тварини вижили після введення оліпудази альфа дозою 20 мг/кг, отримавши чотири послідовних введення 3 мг/кг через день. У порівнянні з історичними даними в умовах цього дослідження спостерігалось значне зниження рівнів кераміду, SPH та S1P у плазмі крові до 540 хвилин.</p> <p>Для дослідження впливу на безпеку BMC оліпудази альфа оцінювали рівні кераміду та цитокінів після введення мишам ASMKO 3 мг/кг оліпудази альфа, що містила низький (цільовий рівень 15 %), середній (цільовий рівень 30 %) або високий (цільовий рівень 65 %) рівень BMC (дослідження 13-04646). Кров збирали через 10, 45, 120 та 540 хвилин після введення для аналізу на вміст кераміду та через 540 хвилин після введення для аналізу на цитокіни та гострофазовий білок. Усіх тварин піддали евтаназії через 3 дні після введення. Після умертвіння кров збирали для аналізу на вміст кераміду, а тканини печінки, надниркових залоз, серця, нирок, селезінки та макроскопічних уражень збирали у формалін для гістопатологічного аналізу. Не спостерігалось суттєвих відмінностей рівнів кераміду, цитокінів, сфінгомієліну в тканинах, а також гістопатологічної картини після введення 3 мг/кг оліпудази альфа та BMC оліпудази альфа (низького, середнього або високого рівня) мишам ASMKO. Виходячи з цих даних, в умовах цього дослідження на мишах ASMKO не виявлено, що BMC оліпудази альфа впливають на ефективність або безпеку порівняно з оліпудазою альфа.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Проведено дослідження з метою вивчення впливу в/в введення оліпудази альфа (з підвищенням дози і повторних) на гемодинамічні показники (частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск) у мишей ASMKO під телеметричним</p>



контролем (дослідження 05-0533Pnp). Дванадцять тварин були рівномірно розподілені на 3 групи. В 1-й день тваринам вводили носій лікарського засобу (група 1), 10 мг/кг (група 2) або 20 мг/кг (група 3) оліпудази альфа. На 5-й день тваринам 1-ї групи вводили 3 мг/кг оліпудази альфа. На 9-й день тваринам 1-ї групи вводили 3 мг/кг оліпудази альфа, а тваринам 2-ї групи – 10 мг/кг оліпудази альфа. Одноразове в/в введення 20 мг/кг оліпудази альфа спричинило зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та активності, що призвело до смерті або необхідності евтаназії протягом 43 годин після введення. Одноразове в/в введення 10 мг/кг оліпудази альфа спричинило зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та активності, що призвело до смерті або до евтаназії у стані агонії 3 з 4 тварин протягом 75 годин після введення. Після введення 10 та 20 мг/кг оліпудази альфа значні залежні від дози ефекти спочатку спостерігалися з боку частоти серцевих скорочень, за якими слідували активність та, зрештою, артеріальний тиск. Доза 3 мг/кг оліпудази альфа спричиняла помірне зниження частоти серцевих скорочень та активності; однак як одноразове, так і повторне введення 3 мг/кг добре переносилося тваринами. В умовах цього дослідження за результатами оцінки гемодинамічних показників, доза оліпудази альфа 3 мг/кг внутрішньовенно добре переносилася.

Метою дослідження 06-0302Pnp був збір на вихідному рівні електрокардіограм (ЕКГ) мишей ASMKO. Це дослідження було розділене на дві частини: у частині 1 оцінювали ЕКГ без будь-якого втручання, у частині 2 оцінювали ЕКГ після введення оліпудази альфа. Для частини 1 20 самців або самок мишей ASMKO індивідуально поміщали на апарат ECGenie для отримання показників ЕКГ. Вихідні дані, зібрані у цих мишей ASMKO, свідчили, що нормальна частота серцевих скорочень у стані спокою в середньому становить  $755 \pm 41$  ударів на хвилину, і не виявлено статистичної різниці між самцями і самками мишей ASMKO. У частині 2, після того, як в частині 1 були отримані вихідні показники ЕКГ у 20 самців або самок мишей ASMKO, їх розділили на дві групи. Дванадцятьом мишам вводили 20 мг/кг оліпудази альфа в/в, а 8 мишам вводили носій лікарського засобу в/в. Вимірювання ЕКГ проводили до 8 годин після введення. Дані цього дослідження свідчать прозначну брадикардію у мишей ASMKO після одноразового введення 20 мг/кг оліпудази альфа. Також спостерігалось подовження інтервалу QT у мишей ASMKO, які отримували оліпудазу альфа.

Метою дослідження 06-0292Pnp був збір показників ЕКГ мишей C57BL/6 на вихідному рівні та після введення оліпудази альфа і порівняння частоти серцевих скорочень мишей C57BL/6 з частотою серцевих скорочень мишей ASMKO (дослідження 06-0302Pnp). Це дослідження було виконано у двох частинах. У

	<p>першій частині обстежували мишей на вихідному рівні, а в другій – після одноразового введення оліпудази альфа. У частині 1, двадцять самців або самок мишей C57BL/6 індивідуально поміщали на апарат ECGenie для отримання показників ЕКГ. Вихідні дані свідчили, що нормальна частота серцевих скорочень у стані спокою в середньому становить <math>759 \pm 33</math> удари на хвилину, і не виявлено статистичної різниці між самцями та самками мишей. Не спостерігалось статистичної різниці (<math>p &gt; 0,05</math>) вихідної частоти серцевих скорочень мишей C57BL/6 і мишей ASMKO. У частині 2 десятьом мишам C57BL/6 вводили 20 мг/кг оліпудази альфа шляхом в/в ін'єкції в хвостову вену. Протягом 6 годин моніторингу ЕКГ мишей C57BL/6 після введення 20 мг/кг оліпудази альфа не спостерігалось значного зниження частоти серцевих скорочень. Спостерігалась суттєва різниця у частоті серцевих скорочень між мишами C57BL/6 та ASMKO, яким вводили одноразову дозу 20 мг/кг оліпудази альфа. Починаючи з 30 хвилини після введення і до 6–8 годин після введення, частота серцевих скорочень мишей ASMKO знизилася значно більше, ніж у мишей C57BL/6.</p> <p>Метою дослідження 08002 було виявлення потенційного впливу оліпудази альфа на серцево-судинну та дихальну системи, що може мати відношення до безпеки людини. Всім досліджуваним тваринам попередньо були встановлені радіотелеметричні пристрої та порти судинного доступу. Дослідження складалось з 2 груп: 2 самці та 2 самки яванських макак у групі 1 та 3 самці та 3 самки яванських макак у групі 2. Тварини групи 1 отримували препарат позитивного контролю, морфін, шляхом одноразової підшкірної ін'єкції об'ємом 0,033 мл/кг у 1-й день дослідження. Тварини 2-ї групи отримували носій лікарського засобу або досліджуваний лікарський засіб дозою 30 мг/кг шляхом 30-хвилинної в/в інфузії за допомогою шприцевого насоса об'ємом 7,7 мл/кг у 1-й та 4/5-й дні відповідно. В умовах даного дослідження в/в введення оліпудази альфа дозою 30 мг/кг добре переносилося всіма досліджуваними тваринами. Не спостерігалось будь-якого залежного від дози, біологічно значущого або небажаного впливу на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, температуру тіла, інтервали ЕКГ, частоту дихання, дихальний об'єм або параметри газів крові. Рівнем дози, при якому не спостерігається побічних ефектів (NOAEL) вважався рівень 30 мг/кг оліпудази альфа. Після застосування дози 30 мг/кг оліпудази альфа не спостерігалось кількісно вимірюваних клінічних ефектів, тому дози 10 та 3 мг/кг оліпудази альфа не застосовували.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Для вивчення потенційних фармакодинамічних взаємодій лікарських засобів з оліпудазою альфа було проведено одне дослідження на мишах ASMKO (дослідження 19-01094). Метою цього дослідження було оцінити вплив потенційних інгібіторів</p>

	<p>кислої сфінгомелінази (флуоксетин та циталопрам) на вміст сфінгомеліну в тканинах після одноразового в/в введення мишам ASMKO оліпудази альфа дозою 1 мг/кг. Флуоксетин не впливав на опосередковане оліпудазою альфа зменшення сфінгомеліну в печінці або селезінці після одноразового введення мишам ASMKO. Циталопрам не змінював опосередковане оліпудазою альфа зменшення сфінгомеліну в печінці після одноразового введення. Однак не можна виключити вплив циталопраму на зменшення сфінгомеліну в селезінці.</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Вимірювання оліпудази альфа у доклінічних дослідженнях проводилося кваліфікованими або валідованими методами з використанням твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA), який показав специфічність щодо оліпудази альфа (технічні звіти DOS1690, 06GSTR019, DOS1692 та 08GSTR033). Метод ELISA використовували для виявлення антитіл до оліпудази альфа в сироватці крові (звіти щодо валідації 08GSTR034, 08GSTR035, DOS1706 та DOS1691)</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Оліпудаза альфа вводиться внутрішньовенно, тому не має фази всмоктування.</p> <p>Було проведено 4 дослідження з вивчення фармакокінетики (ФК) при одноразовому введенні препарату на мишах ASMKO (дослідження 2К-0986Pnp, 02-0266Pnp, 06-0134Pnp та 12-03252) та 2 дослідження на мишах C57BL/6 (дослідження 03-0142Pnp та 04-0841Pnp).</p> <p>Після одноразового введення оліпудази альфа спостерігалися подібні фармакокінетичні профілі залежності концентрації від часу у різних видів та при різних рівнях доз. При дозах 1 та 5 мг/кг фармакокінетичний профіль був залежним від дози. Зниження кліренсу на 24 % та збільшення експозиції на 26 % спостерігалось між серіями SM049 та SM078, що оцінювалися на мишах ASMKO у дозі 10 мг/кг (дослідження 06-0134Pnp). Крім того, гостра токсичність, що спостерігалася, також виявилася дещо різною між двома серіями: лише 2 з 9 тварин, які отримували серію SM049, були живими через 72 години порівняно з 5 з 9 тварин, яким вводили серію SM078. Взаємозв'язок (якщо такий існує) відмінностей між серіями у показниках ФК та очевидних відмінностей у гострій токсичності залишається нез'ясованим.</p>
<p>3) розподіл</p>	<p>Дослідження біорозподілу (БР) проводили на мишах C57BL/6 та ASMKO (дослідження 02-0266Pnp) та оцінювали рівні оліпудази альфа в тканинах печінки, селезінки, нирок та легень у різні часові точки після одноразового в/в введення дозами 1, 3 або 5 мг/кг. Біорозподіл серії SM049 визначали у мишей ASMKO після одноразової в/в ін'єкції (дослідження 03-0380Pnp). Різні клінічні серії оліпудази альфа оцінювали у дослідженнях БР на мишах C57BL/6 при введенні 3 мг/кг, щоб переконатися, що</p>

	<p>спостерігається подібний розподіл серій оліпудази альфа (дослідження 03-014Pnp, 05-0094Pnp). Результати цих досліджень показали подібний розподіл різних серій в досліджуваних дозах оліпудази альфа у печінці, селезінці, нирках та легенях.</p> <p>У дослідженнях БР у разі одноразового введення найбільша кількість оліпудази альфа виявлялась у печінці (приблизно 40 % від дози), нижчі рівні – у нирках, селезінці та легенях (менше 1 % від дози для кожної тканини).</p> <p>Дослідження БР після одноразового введення також були проведені на мишах CD-1 для оцінки розподілу оліпудази альфа в молоко лактуючих мишей (MSSM-1120) і до плода вагітних мишей (MSSM-8120). Оліпудаза альфа не була виявлена у тканинах плода вагітних мишей CD-1, яким вводили одноразову дозу 3 мг/кг на добу на 15-й день ембріонального розвитку (E15). Однак значні рівні оліпудази альфа були визначені в молоці лактуючих мишей через 2 дні після введення 3 мг/кг.</p> <p>У дослідженні БР для оцінки здатності оліпудази альфа проникати через гематоенцефалічний бар'єр мишам ASMKO вводили 5 мг/кг <sup>125</sup>I-оліпудази альфа (дослідження 01-0715Pnp). В умовах цього дослідження не було виявлено значних рівнів оліпудази альфа в головному мозку після введення <sup>125</sup>I-оліпудази альфа дозою 5 мг/кг.</p>
4) метаболізм	Відповідно до керівництва ICH S6 (R1) – «Доклінічна оцінка безпеки лікарських препаратів, отриманих біотехнологічним шляхом» (червень 2011 р.), класичні дослідження біотрансформації не проводилися.
5) виведення	Дослідження виведення не проводилися.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження взаємодії оліпудази альфа з лікарськими засобами на тваринах не проводилися.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Інших досліджень фармакокінетики оліпудази альфа не проводилося.
<b>4. Токсикологія:</b>	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Були проведені пошукові дослідження з метою визначення максимальної переносимої одноразової дози оліпудази альфа та ВМС оліпудази альфа (дослідження 01-0032Pnp та 03-0024Pnp відповідно). Самці мишей BALB/c були рандомізовані на досліджувані групи та отримували одноразову дозу 0 (контроль), 4, 8 або 12 мг/кг оліпудази альфа або ВМС оліпудази альфа шляхом болюсної в/в ін'єкції. Не спостерігалось летальних наслідків, а також пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом змін гематологічних або біохімічних показників, які оцінювались у цих дослідженнях. Максимальна переносима доза оліпудази альфа була визначена як 12 мг/кг, найвища доза, що вводилася (також максимальна допустима доза).</p> <p>Проведено пошукове дослідження з метою вивчення впливу одноразової високої дози оліпудази альфа на здорових мишей</p>

C57BL/6 (дослідження 05-0976Pnp). Самок мишей C57BL/6 розподілили на дві групи: група 1 слугувала контролем (n = 1) без введення препарату, а група 2 складалася з 5 тварин, яким в/в болюсно вводили одноразову дозу 75 мг/кг оліпудази альфа. Не спостерігалось летальних наслідків, а також будь-яких клінічних змін, пов'язаних з досліджуванним препаратом, протягом періоду дослідження (8 днів). Таким чином, виходячи з клінічних спостережень, одноразова доза оліпудази альфа 75 мг/кг переносилася добре мишами C57BL/6.

GLP-дослідження гострої токсичності у разі одноразового введення було проведено на щурах Спрег-Доулі для оцінки безпеки оліпудази альфа після в/в введення (дослідження 02025). Самців і самок щурів Спрег-Доулі розподілили на 4 групи (10/стать/групу) і вводили їм оліпудазу альфа у вигляді одноразової болюсної в/в ін'єкції дозами 0 (контроль), 3, 10 або 30 мг/кг. Усім щурам проводили аутопсію через 15 днів після введення. Параметри токсикокінетики (ТК) як у самців, так і у самок щурів були лінійно залежними від дози. Після одноразового введення дозами до 30 мг/кг не виявлено ознак кінетики насичення, оскільки кліренс відбувався за кінетикою першого порядку. При введенні щурам Спрег-Доулі оліпудази альфа дозами 3, 10 або 30 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції рівень дози, при якому не спостерігалось ефекту (NOEL), становив 30 мг/кг, що було найвищою досліджуваною дозою.

Було проведено пошукове дослідження для визначення, чи може режим лікування для зниження концентрації цільової речовини (при якому кілька доз оліпудази альфа вводилися протягом одного тижня до введення підтримувальної дози) покращити зниження рівня сфінгомієліну в легенях мишей ASMKO (дослідження 03-0788Pnp). П'ятнадцять самок мишей ASMKO були розподілені на 5 груп і або використовувалися як нелікований контроль для визначення рівня сфінгомієліну, або отримували оліпудазу альфа. Це дослідження спочатку планувалося як дослідження повторних введень; однак миші отримали лише одне введення оліпудази альфа. Через 24 години після початкового введення 30 мг/кг оліпудази альфа всі миші були знайдені мертвими. Для того, щоб краще зрозуміти ці результати, тваринам, які мали бути використані як контроль, ввели 30 мг/кг оліпудази альфа внутрішньовенно та спостерігали за ними протягом 6 годин для оцінки клінічних ознак. Через 3 години після введення оліпудази альфа 2 миші впали в летаргію з почастишанням дихання, після чого їх піддали евтаназії. Через 6 годин після введення оліпудази альфа 3 з 4 тварин, що залишилися, впали в летаргію і були умертвлені. Одну тварину, у якої не спостерігалось побічних клінічних ознак, також умертвили через 6 годин після введення оліпудази альфа. У цих тварин була зібрана кров для біохімічного аналізу. Біохімічний аналіз сироватки крові показав незначне

підвищення рівня холестерину, а також параметрів печінкової функції, АЛТ та АСТ, у тварин, які отримали 30 мг/кг оліпудази альфа. В умовах цього дослідження в/в введення 30 мг/кг оліпудази альфа мишам ASMKO призвело до гострої токсичності та загибелі.

Було проведено пошукове дослідження на мишах ASMKO для визначення гострої токсичності оліпудази альфа у дозах 10 та 20 мг/кг (дослідження 04-0047Pnp). Чотирьом самкам мишей (група 1) вводили 20 мг/кг оліпудази альфа шляхом болюсної в/в ін'єкції, а іншим 2 самкам мишей (група 2) – 10 мг/кг оліпудази альфа. У групі 1 дві тварини були знайдені мертвими через 24 години після введення оліпудази альфа, а у інших 2 тварин виявлено несприятливі клінічні ознаки у вигляді тяжкої летаргії через 15 та 17 годин після введення оліпудази альфа, і згодом вони були піддані евтаназії. У тварин, яким вводили 10 мг/кг оліпудази альфа (група 2), виявлено несприятливі клінічні ознаки у вигляді легкої летаргії через 15 та 21 годину після введення оліпудази альфа, і згодом вони були піддані евтаназії. Під час аутопсії не виявлено грубих макроскопічних змін у жодній миші. Аналіз біохімічних показників сироватки крові (натщесерце) показав незначне підвищення рівня холестерину, АЛТ та АСТ у тварин, які отримували як 10, так і 20 мг/кг оліпудази альфа. Виходячи з цих результатів, очевидно, що одноразові дози оліпудази альфа  $\geq 10$  мг/кг, що вводяться внутрішньовенно мишам ASMKO, не переносяться і спричиняють гостру токсичність.

Було проведено пошукове дослідження токсичності у разі одноразового введення на мишах ASMKO для визначення потенційної токсичності оліпудази альфа після одноразового швидкого в/в введення (дослідження 04-0158Pnp). Самців і самок мишей ASMKO розподілили на 4 групи. Кожна група отримувала носій лікарського засобу (контроль), 0,1, 0,3 або 1,0 мг/кг оліпудази альфа відповідно. В умовах даного дослідження NOAEL оліпудази альфа, введеної у вигляді швидкої в/в болюсної ін'єкції мишам ASMKO, становив 0,3 мг/кг.

Метою дослідження 04-0025Pnp було визначити потенційну токсичність оліпудази альфа у мишей ASMKO та C57BL/6 після одноразового швидкого в/в введення. Самці та самки мишей ASMKO та C57BL/6 були розподілені на 8 груп. Групи 1 і 5 отримували носій лікарського засобу в якості контролю, групи 2 і 6 отримували 3 мг/кг оліпудази альфа і групи 3, 4, 7 і 8 отримували 10 мг/кг оліпудази альфа. У мишей C57BL/6 не було виявлено суттєвих патологоанатомічних змін або клінічних ознак, однак у мишей ASMKO були відзначені суттєві зміни. Спостерігалася незапланована загибель 5 мишей ASMKO, яким вводили 10 мг/кг, чому часто передували клінічні ознаки легкої або тяжкої летаргії. Значна втрата маси тіла була відзначена в групах дозування 3 і 10 мг/кг. При біохімічному аналізі виявлено залежне від дози

підвищення рівня АЛТ (у 2 рази), АСТ (у 7 разів), жовчних кислот (у 10 разів) та холестерину (у 2 рази) у мишей АSМКО, які отримували оліпудазу альфа дозами  $\geq 1$  мг/кг, порівняно з контролем. Підвищення рівня сироваткового амілоїду А (SAA) та сироваткового компонента амілоїду Р (SAP) спостерігалось через  $\geq 24$  год після введення у мишей, які отримували 3 або 10 мг/кг оліпудазу альфа. Крім того, мікроскопічна оцінка показала, що у мишей АSМКО, які отримували оліпудазу альфа, спостерігалася залежна від дози вища частота та тяжкість гепатоцелюлярної балонної дегенерації в печінці та апоптозу в печінці та надниркових залозах порівняно з мишами АSМКО, які отримували носій лікарського засобу. У групі дозування 10 мг/кг спостерігалися крововиливи у надниркові залози. В умовах цього дослідження для мишей С57ВL/6 NOAEL оліпудазу альфа, введеної у вигляді швидкої в/в болюсної ін'єкції, перевищував 10 мг/кг. NOAEL для мишей АSМКО не визначено.

Два дослідження одноразових доз було проведено на мишах АSМКО для оцінки впливу N-ацетил-L-цистеїну (NAC) та S-аденозилметіоніну (SAM) при введенні високих доз оліпудазу альфа.

У дослідженні 04-0870Pnp один самець і одна самка мишей АSМКО отримували NAC дозою 140 мг/кг шляхом інтраперитонеальної ін'єкції за 30 хвилин до введення оліпудазу альфа дозою 20 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції. Надалі NAC вводили дозою 70 мг/кг через 6 годин після початкового введення. На підставі виявлення легкої або помірної летаргії, що спостерігалася у всіх мишей у ті ж терміни, що і при введенні тільки оліпудазу альфа, попереднє лікування NAC з подальшим введенням оліпудазу альфа не призводить до виживання тварин.

У дослідженні 04-0839 двадцять чотири самці та самки мишей АSМКО були розподілені на 4 групи. Групи 1 і 2 отримували 20 мг/кг оліпудазу альфа з наступним введенням 165 мг/кг SAM щогодини протягом перших 8 годин, потім кожні 8 годин ще 2 введення. Групи 3 і 4 отримували 20 мг/кг оліпудазу альфа з наступним введенням навантажувальної дози NAC 140 мг/кг, а надалі – 70 мг/кг NAC кожні 6 годин протягом 48 годин. На підставі виявлення помірної або тяжкої летаргії, що спостерігалася у всіх (окрім однієї) мишей у ті самі терміни, що й при введенні лише оліпудазу альфа, було зроблено висновок, що в умовах цього дослідження введення SAM та NAC після введення оліпудазу альфа не запобігає токсичності оліпудазу альфа у мишей.

Було проведено пошукове дослідження для вивчення гострої токсичності у разі одноразового введення оліпудазу альфа дозами 10, 20 або 30 мг/кг гетерозиготним мишам АSМКО+/- (дослідження 05-0975Pnp). Висновок: у гетерозиготних мишей

ASMKO+/- не спостерігалось токсичності після введення оліпудази альфа дозами до 30 мг/кг.

Було проведено дослідження з метою вивчення здатності оліпудази альфа спричиняти апоптоз у мишей ASMKO (дослідження 07-1329Pnp). Самцям і самкам мишей C57BL/6 та ASMKO вводили одноразову в/в дозу оліпудази альфа (20 мг/кг) або носій лікарського засобу. Аутопсію проводили через 2, 6 або 18 годин після введення. В умовах цього дослідження після введення оліпудази альфа апоптоз спостерігався в печінці мишей ASMKO. Однак ступінь апоптозу, спричиненого введенням оліпудази альфа, навряд чи відігравав значну роль у тяжкості клінічних ознак, що спостерігалися після лікування.

Два пошукові дослідження були спрямовані на визначення того, чи призводить підвищене навантаження сфінгомієліном внаслідок накопичення субстрату з віком до посилення токсичності у мишей ASMKO (дослідження 05-0836Pnp та 06-0060Pnp). Виходячи з результатів дослідження 05-0836Pnp, старші миші ASMKO, які, як відомо, мають підвищене навантаження субстрату, піддавалися опосередкованій оліпудазою альфа токсичності раніше, ніж миші молодого віку.

Для подальшої оцінки впливу навантаження субстрату на пов'язану із застосуванням оліпудази альфа токсичність мишам ASMKO віком від 22 до 28 тижнів вводили оліпудазу альфа дозою 0,1 мг/кг або 0,3 мг/кг та проводили мікроскопічний аналіз тканин (дослідження 06-0060Pnp). В умовах цього дослідження після одноразового введення оліпудази альфа мишам ASMKO віком 22–28 тижнів найвища доза оліпудази альфа, при якій гістологічні ефекти не відрізнялися від контролю, становила 0,1 мг/кг. Результати цього дослідження подібні до результатів, отриманих на мишах ASMKO віком 8–10 тижнів, що свідчить про те, що рівні субстрату в організмі мишей ASMKO віком 22–28 тижнів не посилюють токсичність, як це було оцінено в умовах цього дослідження.

Пошукове дослідження було спрямоване на визначення гострої токсичності у разі одноразового введення оліпудази альфа спленектомізованим мишам ASMKO (дослідження 06-0058Pnp). Спленектомізованих самців мишей ASMKO розподілили на 3 групи: група 1 (n = 4) – нелікований контроль, група 2 (n = 8) отримувала оліпудазу альфа дозою 10 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції та група 3 (n = 8) отримувала оліпудазу альфа дозою 20 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції. В умовах цього дослідження видалення селезінки у самців мишей ASMKO перед отриманням завідомо токсичної дози оліпудази альфа призводило до певного захисного ефекту, залежно від введеної дози. При дозі 10 мг/кг спленектомія, ймовірно, запобігла летальному наслідку у мишей ASMKO, оскільки всі тварини вижили до 96 годин, і ця доза раніше була визначена як половинна летальна доза (LD<sub>50</sub>)



через 48–72 години. При дозі 20 мг/кг токсичність все ще спостерігалася, і всі тварини або загинули, або потребували евтаназії через 48 годин. Однак токсичність, імовірно, була дещо відстроченою, оскільки у попередніх дослідженнях введення 20 мг/кг оліпудази альфа спричиняло загибель тварин протягом 24 годин після введення.

Дослідження, що оцінювало потенційний вплив шляху введення на токсичність, було розроблено для визначення гострої токсичності оліпудази альфа після підшкірного (п/ш) введення дозою 30 мг/кг мишам ASMKO (дослідження 04-0741Pnp). За умов цього дослідження, п/ш введення 30 мг/кг оліпудази альфа мишам ASMKO спричиняло гостру токсичність з несприятливими клінічними та мікроскопічними ознаками, подібними до тих, що спостерігалися раніше у тварин, які отримували в/в ін'єкції. Однак токсичність була дещо відстрочена (від 24 до 48 годин після введення) порівняно з в/в введенням оліпудази альфа дозою 30 мг/кг, яке спричиняло гостру токсичність протягом 6 годин (дослідження 03-0788Pnp).

GLP-дослідження гострої токсичності у разі одноразового введення було проведено на мишах ASMKO для оцінки безпеки оліпудази альфа після одноразової болюсної в/в ін'єкції (дослідження 05041). Самців та самок мишей ASMKO розподілили на 4 групи залежно від маси тіла. Групі 1 вводили носій лікарського засобу, а групам 2–4 вводили оліпудазу альфа дозою 0,03, 0,1 або 0,3 мг/кг відповідно шляхом болюсної в/в ін'єкції. Враховуючи відсутність асоційованих з оліпудазою альфа змін при аналізі макроскопічної картини, біохімії, гематологічних показників, клінічних ознак та параметрів маси тіла, NOEL при болюсному в/в введенні оліпудази альфа мишам ASMKO становив 0,1 мг/кг. На підставі незначного збільшення мікроскопічних ознак вогнищ запалення в печінці за відсутності відповідного підвищення рівнів печінкових ферментів, що свідчить про значний клінічний результат, NOAEL у разі в/в введення оліпудази альфа мишам ASMKO становив 0,3 мг/кг, що було найвищою дозою, яка вводилася.

GLP-дослідження гострої токсичності на собаках породи бігль було проведено для оцінки потенційної токсичності оліпудази альфа при в/в введенні одноразової дози 0 (носій лікарського засобу як контроль), 3, 10 або 30 мг/кг з подальшим 2-тижневим періодом відновлення (дослідження 02026). Крім того, були відібрані зразки для ТК дослідження. Параметри ТК у самців і самок собак залежали лінійно від дози. На підставі спостереження, що всі тварини були в нормальному стані через 24 години після введення дози, а також враховуючи, що не було виявлено будь-якого пов'язаного з досліджуванним препаратом впливу на масу тіла, споживання корму, температуру тіла, частоту дихання, ЕКГ та насичення киснем і чіткого або тривалого впливу

	<p>на артеріальний тиск або біохімію та патологоанатомічну картину, NOAEL оліпудази альфа при одноразовому повільному болюсному в/в введенні собакам породи бігль був визначений як такий, що становить 30 мг/кг.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>У GLP-дослідженні токсичності у разі повторних введень щурам Спрег-Доулі вводили оліпудази альфа дозами 0, 3, 10 та 30 мг/кг шляхом в/в болюсної ін'єкції 1 раз на 2 тижні протягом 26 тижнів з наступним 4-тижневим періодом відновлення (дослідження 02027). Експозиція оліпудази альфа як у самців, так і у самок щурів збільшувалася менш ніж пропорційно до дози. Внутрішньовенне введення оліпудази альфа самцям та самкам щурів Спрег-Доулі 1 раз на 2 тижні протягом 26 тижнів (загалом 14 введень) дозами 3, 10 або 30 мг/кг добре переносилося і NOAEL становив 30 мг/кг, що було найвищою досліджуваною дозою.</p> <p>У GLP-дослідженні токсичності у разі повторних введень самцям і самкам мишей ASMKO вводили оліпудази альфа 1 раз на 2 тижні протягом 12 тижнів (загалом 7 введень) дозами 0, 0,3, 1 і 3 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції (дослідження 04005). Багаторазове в/в введення мишам ASMKO оліпудази альфа до 3 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом 12 тижнів добре переносилося за відсутності будь-яких пов'язаних з лікуванням небажаних явищ. В умовах цього дослідження наявність та рівень реакції антитіл до оліпудази альфа у мишей ASMKO виявилися залежними від дози, і рівні антитіл зберігалися через 28 днів після останнього введення. Враховуючи зворотність змін та незначну залежність від дози, NOAEL оліпудази альфа при в/в введенні мишам ASMKO 1 раз на 2 тижні протягом 12 тижнів дозами 0,3, 1,0 або 3,0 мг/кг/дозу становив 3,0 мг/кг для самців та самок мишей ASMKO.</p> <p>Друге GLP-дослідження токсичності у разі повторних введень було проведено на мишах ASMKO з більшими групами для визначення потенційної токсичності оліпудази альфа при введенні дозами 0, 0,3, 1,0 або 3,0 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом 13 тижнів шляхом в/в ін'єкції (7 введень) з подальшим 4-тижневим періодом відновлення (дослідження 06031). Результати: в/в введення оліпудази альфа мишам ASMKO 1 раз на 2 тижні протягом 13 тижнів спричиняло ефекти, подібні до тих, що спостерігалися в дослідженні 04005, добре переносилося та NOAEL при становив &gt; 3,0 мг/кг для самців і самок.</p> <p>У GLP-дослідженні токсичності у разі повторних введень яванським макакам (<i>Macaca fascicularis</i>) вводили оліпудази альфа дозами 0, 3, 10 та 30 мг/кг шляхом 30-хвилинної в/в інфузії 1 раз на 2 тижні протягом 26 тижнів (14 введень) з 4-тижневим періодом відновлення (дослідження 07007). Токсикокінетика при одноразовому введенні після першої інфузії оліпудази альфа не була пропорційною дозі, оскільки кінцевий період</p>

напіввиведення збільшувався, а кліренс зменшувався з підвищенням рівня дози. При кожному рівні дози експозиція оліпудази альфа після 71-го та 169-го дня була на 30–50 % нижчою, ніж після першої інфузії. Зменшення експозиції оліпудази альфа могло корелювати з підвищенням титрів антитіл до оліпудази альфа. Антитіла до оліпудази альфа були виявлені у всіх групах, які отримували оліпудазу альфа, на 29-й день (після 3-го введення). Спостерігалася загальна тенденція до підвищення титрів антитіл до оліпудази альфа після повторного введення, причому максимальні титри антитіл спостерігалися між 7 та 13 введеннями. В умовах цього дослідження за відсутності пов'язаних з лікуванням змін при будь-якому рівні дози NOAEL для самців і самок яванських макак, які отримували оліпудазу альфа шляхом в/в інфузії 1 раз на 2 тижні протягом 26 тижнів, становив 30 мг/кг/введення, що було найвищою досліджуваною дозою.

#### **Оцінка режиму дозування**

На мишах лінії ASMKO були проведені пошукові дослідження повторних введень для визначення того, чи може контрольоване зниження рівня сфінгомеліну зменшити токсичність, пов'язану з введенням оліпудази альфа дозами  $\geq 10$  мг/кг.

*Дозування оліпудази альфа 5 мг/кг кожні 2 години до загальної дози 20 мг/кг протягом 6 годин (дослідження 04-0506Pnp)*

В умовах цього дослідження введення самкам мишей ASMKO оліпудази альфа дозою 5 мг/кг кожні 2 години до загальної дози 20 мг/кг протягом 6 годин спричиняло гостру токсичність. Такий режим дозування призводив до загибелі всіх тварин протягом 24 годин після першого введення, подібно до одноразового болюсного в/в введення 20 мг/кг оліпудази альфа.

*Низька доза для зниження концентрації цільової речовини (debulking dose) з наступним введенням високої дози*

- *Дослідження 04-0099Pnp.* Самці та самки мишей ASMKO були розподілені на 3 групи. Групі 1 вводили оліпудазу альфа дозою 3 мг/кг у 1-й день та носій лікарського засобу на 6-й день шляхом болюсної в/в ін'єкції. Групам 2 і 3 вводили оліпудазу альфа дозою 3 мг/кг у 1-й день та 20 і 30 мг/кг на 6-й день відповідно шляхом болюсної в/в ін'єкції. Результати цього дослідження демонструють, що введення низької, фармакологічно релевантної дози оліпудази альфа (3 мг/кг), яка, як відомо, зменшує навантаження сфінгомеліну, перед введенням завідомо токсичної дози (20 або 30 мг/кг) може запобігти летальному наслідку, пов'язаному з одноразовим введенням оліпудази альфа дозою  $\geq 20$  мг/кг.

- *Дослідження 04-0505Pnp.* На підставі позитивних результатів дослідження 04-0099Pnp було розроблено додаткове пошукове дослідження з метою визначити, чи зменшиться вміст сфінгомеліну в легенях мишей ASMKO у разі введення оліпудази

альфа дозою 3 мг/кг у 1-й день з подальшим введенням 30 мг/кг на 6-й, 8-й та 11-й дні. На 8-й день дослідження, до введення дози, 4 з 6 тварин у групі 3 були знайдені мертвими, а інші 2 тварини були в стані летаргії та агонії. Згодом ці тварини піддані евтаназії. Враховуючи ці дані, групі 2 ввели 10 мг/кг оліпудази альфа на 8-й та 11-й день. Одна тварина в групі 2 була виявлена на 10-й день у стані тяжкої летаргії та агонії і піддана евтаназії. Перед введенням препарату на 11-й день 3 з 5 тварин у групі 2 були виявлені у стані помірної летаргії. Решта 5 тварин у цій групі отримали препарат і згодом були піддані евтаназії внаслідок летаргії через 4 години після введення без подальшої оцінки. Виходячи з результатів цього дослідження, завдяки зменшенню кількості субстрату в організмі мишей ASMKO за допомогою дози 3 мг/кг, доза 30 мг/кг через 5 днів все одно спричиняє відстрочену токсичність. Через токсичність, що спостерігалася, вміст сфінгомієліну в легенях не вимірювали.

- Дослідження 05-1239Pnp. Метою цього дослідження було підтвердження клінічних результатів дослідження 05-1009Pnp, у рамках якого спочатку вводилася доза для зниження концентрації цільової речовини 3,0 мг/кг з подальшим введенням токсичної дози (20,0 мг/кг) на 3-й день, і всі миші вижили. На основі клінічних ознак токсичності у дослідженні 05-1009 та клінічних спостережень у цьому дослідженні зроблено висновок, що одноразова доза оліпудази альфа для зниження концентрації цільової речовини (3 мг/кг) запобігала токсичності більш високої дози (20 мг/кг) на 3-й день.

*Дозування 3 мг/кг у 1-й, 4-й, 6-й та 8-й дні дослідження, загалом чотири введення, з наступним введенням 20 мг/кг через 72 години після останнього введення 3 мг/кг (дослідження 04-0889Pnp)*

Результати цього дослідження демонструють, що повторні низькі дози оліпудази альфа перед введенням завідомо токсичної дози запобігають раніше виявленій токсичності, пов'язаній з введенням одноразової дози 20 мг/кг.

*Повторні внутрішньовенні введення після фази зниження концентрації цільової речовини (дослідження 10-00262)*

Мишам ASMKO вводили 3 мг/кг оліпудази альфа у 1, 3, 5, 7 дні дослідження (фаза зниження концентрації цільової речовини). Починаючи з 9-го дня дослідження і продовжуючи кожні 2 тижні протягом 13 тижнів (7 введень), миші отримували терапевтичні дози 3, 10 або 30 мг/кг оліпудази альфа (фаза лікування). Результати цього дослідження продемонстрували, що багаторазове введення мишам ASMKO оліпудази альфа дозами 3, 10 або 30 мг/кг може бути безпечним після введення оліпудази альфа в режимі лікування для зниження концентрації цільової речовини. Це відрізняється від одноразового введення оліпудази альфа дозами  $\geq 10$  мг/кг, що призводить до загибелі мишей. Згідно з результатами цього дослідження, NOAEL при в/в введенні

	<p>оліпудази альфа самцям і самкам мишей ASMKO 1 раз на 2 тижні протягом 13 тижнів після фази введення в режимі зниження концентрації цільової речовини становив 30 мг/кг.</p> <p><i>Різні режими внутрішньовенного введення в режимі зниження концентрації цільової речовини з наступним введенням дози 20 мг/кг (дослідження 12-03293)</i></p> <p>Самців і самок мишей ASMKO розподілили на 4 групи і вводили їм оліпудазу альфа шляхом в/в болюсної ін'єкції. Група 1 отримувала 3 мг/кг у 1, 3, 5 та 7 дні (фаза зниження концентрації цільової речовини) з наступним введенням 20 мг/кг на 9-й день (фаза лікування). Група 2 отримувала 3 мг/кг у 1, 8, 16 та 22 дні з наступним введенням 20 мг/кг на 29-й день. Група 3 отримувала 3 мг/кг у 1, 16, 29 та 43 дні з наступним введенням 20 мг/кг на 57 день. Група 4 слугувала контролем без введення препарату. За умов цього дослідження продемонстровано, що мишам ASMKO можна вводити 3 мг/кг оліпудази альфа для зниження концентрації цільової речовини або через день, або щотижня перед введенням терапевтичної дози 20 мг/кг без значної токсичності. Режим дозування для зниження концентрації цільової речовини 1 раз на 2 тижні перед введенням високих доз може переноситися мишами ASMKO не так добре, як інші режими дозування.</p>
<p>3) генотоксичність:</p> <p>in vitro</p>	<p>Відповідно до розділу S6 ICH, дослідження з оцінки мутагенного потенціалу оліпудази альфа не проводилися, і немає необхідності в дослідженнях генотоксичності оліпудази альфа. Генотоксичний та мутагенний потенціал не очікується для оліпудази альфа, виходячи зі структури лікарської речовини (рекомбінантний білок людини), профілю домішок та допоміжних речовин у готовому лікарському засобі.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>-</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>У керівництві ICH S6 «Доклінічна оцінка безпеки лікарських препаратів, отриманих біотехнологічним шляхом» зазначено, що стандартні дослідження канцерогенності не є обов'язковими для лікарських засобів, отриманих біотехнологічним шляхом, за винятком випадків, коли існує занепокоєння щодо канцерогенного потенціалу. Компанія Sanofi не вважає, що оліпудазу альфа має канцерогенний потенціал, а отже, немає необхідності в доклінічних дослідженнях канцерогенності оліпудази альфа. Враховуючи факт, що це рекомбінантний білок людини, наявні дані токсикологічних досліджень, а також результати пошуку в доступних базах даних про виникнення новоутворень, пов'язаних з оліпудазою альфа, сукупність доказів не підтверджує підвищений ризик розвитку раку при застосуванні оліпудази альфа. Крім того, потенційна можливість значних реакцій гіперчутливості у гризунів при прижиттєвому</p>

	застосуванні унеможливила б проведення повноцінних досліджень канцерогенності.
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	У GLP-дослідженні впливу на фертильність самцям і самкам мишей лінії CD-1 вводили оліпудазу альфа дозами 0, 3, 16, 10, 0 та 30, 0 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції через день (дослідження FER0510). Самцям мишей вводили досліджуваний препарат або контрольний препарат 1 раз на 2 дні, починаючи за 28 днів до спільного проживання, під час спільного проживання та до евтаназії на 49–53-й день дослідження. Самкам мишей вводили досліджуваний препарат або контрольний препарат 1 раз на 2 дні, починаючи за 15 днів до спільного проживання, під час спільного проживання та продовжуючи до 7-го дня гестації (ДГ). Введення оліпудази альфа не впливало на спарювання та фертильність самців або самок мишей, а також на параметри кесаревого розтину та посліду самок мишей, оцінених у ДГ7. На підставі цих даних дослідження NOAEL оліпудази альфа для батька і матері становив 30, 0 мг/кг, що було найвищою досліджуваною дозою.
ембріотоксичність	У GLP-дослідженні токсичності для ембріо-фетального розвитку досліджуваний препарат, оліпудазу альфа, та контрольний препарат, носій лікарського засобу, вводили дозами 0, 3, 10 та 30 мг/кг/добу шляхом в/в болюсної ін'єкції 1 раз на добу вагітним мишам лінії CrI:CD1 (ICR) у ДГ6–15 (дослідження TER0694). У вагітних мишей лінії CD-1 максимальні концентрації в сироватці крові спостерігалися через 0, 033–0, 166 години (перша або друга проба, відібрана після ін'єкції). Значення як $C_{max}$ , так і $AUC_{0-24}$ збільшувалися майже пропорційно дозі. Слабка реакція імунотоксичності спостерігалася у 16 з 58 (28 %) тварин, яким вводили оліпудазу альфа, на ДГ13. Внутрішньовенне введення оліпудази альфа дозами 3, 10 або 30 мг/кг/добу 1 раз на добу вагітним мишам CrI:CD1 (ICR) з ДГ6 по ДГ15 не призводило до летальних наслідків або впливу на масу тіла, приріст маси тіла та споживання корму матері, або будь-якого впливу на виживання ембріона чи плода, або на масу тіла плода. Підвищена частота екзенцефалії плода, яка дещо перевищувала історичний контроль, спостерігалася при дозах $\geq 10$ мг/кг/добу, хоча значущість цього спостереження для людини невідома. На основі цих даних NOAEL оліпудази альфа для матері становив 30 мг/кг/добу, що було найвищою досліджуваною дозою, а NOAEL для розвитку – 3 мг/кг/добу.

	<p>У GLP-дослідженні токсичності для ембріо-фетального розвитку вагітним новозеландським білим кролям (NZW) вводили внутрішньовенно оліпудази альфа або контрольний препарат дозами 0, 0, 3, 10 та 30 мг/кг/добу один раз на добу з 6 по 19 день вагітності. Не спостерігалось переривання вагітності або летальних наслідків, пов'язаних із введенням оліпудази альфа, при застосуванні жодної дози. У 6 з 7 вагітних самок, яким вводили оліпудази альфа, отримано позитивні результати щодо антитіл до лікарського засобу (ADA) на ДГ12; однак не було виявлено очевидних кореляцій між результатами щодо ADA та експозицією оліпудази альфа. Середнє значення експозиції оліпудази альфа у сироватці крові зростало пропорційно до дози (від 3 до 30 мг/кг). Не було виявлено пов'язаного з оліпудазою альфа впливу на виживання ембріона чи плода або масу тіла плода, а також не було виявлено пов'язаних з оліпудазою альфа зовнішніх, вісцеральних або скелетних аномалій плода при застосуванні будь-якої дози. Таким чином, NOAEL для матері та для розвитку становили 30 мг/кг/добу, що було найвищою досліджуваною дозою.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>У GLP-дослідженні токсичності для пре- та постнатального розвитку самкам мишей лінії CD-1 вводили оліпудази альфа дозами 0, 3,16, 10,0 та 30,0 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції (дослідження DPN0380). Самкам мишей покоління F0 вводили контрольний препарат (групи 1 і 2) або досліджуваний препарат (групи 3–5) шляхом болюсної в/в ін'єкції через день, починаючи з 6-го дня ймовірної вагітності (ДГ6) до 19-го або 20-го дня післяпологового періоду [день лактації (ДЛ) 19 або 20; миші, які народжували] або ДГ22 (миші, які не народжували). Потомству покоління F1 безпосередньо не вводили досліджуваний препарат та/або контрольний препарат. NOAEL оліпудази альфа для матері становив 30,0 мг/кг, що було найвищою досліджуваною дозою. NOAEL для репродуктивної функції самок і для життєздатності та розвитку потомства також становив 30,0 мг/кг. Не було виявлено будь-якого впливу, пов'язаного з оліпудазою альфа, на будь-які параметри розвитку та репродуктивні показники, що оцінювалися у самців та самок покоління F1.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Дослідження токсичності на нестатевозрілих тваринах не проводилися, оскільки дослідження такого характеру на мишах ASMKO були неможливими.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>Оцінка місцевої переносимості була включена в дослідження токсичності в разі повторних введень яванським макакам і проводилася шляхом макроскопічного та мікроскопічного обстеження місця в/в інфузії (дослідження 07007). Не спостерігалось змін, пов'язаних із введенням оліпудази альфа.</p>

7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	<p>Наявність специфічних антитіл до оліпудази альфа у зразках сироватки крові оцінювали у дослідженні хронічної токсичності оліпудази альфа на щурах Спрег-Доулі (дослідження 03-0604Pnp/токсикологічне дослідження 02027). Щурам вводили носій лікарського засобу, 0,37, 1,23 або 3,7 мг/мл rhASM (دوزи оліпудази альфа 3, 10, 30 мг/кг/введення). Оцінювали зразки перед введенням у 1-й, 85-й та 183-й день. При рівнях доз та у часових точках, оцінених у цьому дослідженні, наявність антитіл до rhASM була мінімальною або відсутньою.</p> <p>Додатково реакцію антитіл визначали в дослідженнях токсичності у разі повторних введень 04005 (на щурах) і 07007 (на мавпах), в дослідженнях токсичності для розвитку ембріона і плода TER0694 (на мишах CD-1) і TER0698 (на мавпах). Дані представлені у відповідних параграфах.</p>
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	Спеціальні дослідження механізмів дії не проводилися.
лікарська залежність	Оскільки оліпудаза альфа не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, дослідження щодо формування лікарської залежності не виправдані.
токсичність метаболітів	Не застосовне.
токсичність домішок	Дані відсутні.
інше	<p><i>Дослідження гемолізу цільної крові людини (дослідження 01009)</i></p> <p>Метою даного дослідження було визначення гемолітичного потенціалу оліпудази альфа на еритроцитах цільної крові людини <i>in vitro</i>. За умов цього дослідження оліпудаза альфа у концентрації 1,1 мг/мл не викликала реакції гемолізу і, отже, була негативною за гемолітичною активністю.</p> <p><i>Порівняння серій препарату оліпудази альфа</i></p> <p>Були проведені дослідження токсичності для порівняння профілю токсичності різних серій оліпудази альфа. Метою порівняння було усунення варіабельності між серіями того самого процесу.</p> <p>Сім самок мишей ASMKO отримували одноразове введення оліпудази альфа, серія ██████, дозою 20 мг/кг шляхом болюсної в/в ін'єкції (дослідження 05-0372Pnp). У дослідженні 04-0047Pnp було виявлено, що ця доза оліпудази альфа спричиняє летальність протягом 24 годин після введення при застосуванні серії ██████. В умовах цього дослідження серія ██████ оліпудази альфа спричиняла подібну до серії ██████ токсичність, що підтверджено даними про летаргію від легкого до важкого ступеня та значні макроскопічні зміни в надниркових залозах при введенні дози 20 мг/кг.</p> <p>В аналогічному дослідженні (дослідження 12-02784) на мишах ASMKO профіль токсичності серії ██████ оліпудази альфа з</p>



	<p>рівнем ВМС &lt; 10 % (8,3 %) порівнювали з серією ██████████ оліпудази альфа з рівнем ВМС &gt; 10 % (11,0 %). Самцям і самкам мишей ASMKO вводили 3 або 10 мг/кг оліпудази альфа серії ██████████ або серії ██████████ шляхом болюсної в/в ін'єкції. За умов та результатів цього дослідження, після одноразового в/в введення оліпудази альфа, спостерігалися подібні профілі токсичності для серії ██████████ та серії ██████████.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Виконано комплексну програму доклінічних досліджень із застосуванням оліпудази альфа різним видам тварин та різними дозами і режимами дозування. Тваринам у всіх дослідженнях препарат вводили внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції або інфузії, оскільки саме такий шлях введення застосовується пацієнтам (винятком було дослідження, в якому оцінювався підшкірний шлях введення). Ці дослідження продемонстрували, що оліпудаза альфа безпечно та ефективно зменшує вміст сфінгомеліну в мишачій моделі ASMD при застосуванні режиму лікування для зниження концентрації цільової речовини (debulking regimen).</p> <p>Фармакодинамічні дослідження були проведені на мишах ASMKO та C57BL/6. Рівні сфінгомеліну в печінці, селезінці, нирках і легенях значно знижувалися після одноразового введення мишам ASMKO оліпудази альфа дозами 1, 3 або 5 мг/кг. Рівні сфінгомеліну починали знову накопичуватися або поверталися до вихідних рівнів через 2–4 тижні після останнього введення. Це зумовлює режим дозування 1 раз на 2 тижні для забезпечення максимального зменшення сфінгомеліну.</p> <p>Фармакокінетичні дослідження продемонстрували відсутність накопичення після багаторазового введення 1 раз на 2 тижні, менш ніж пропорційне дозі збільшення системної експозиції в діапазоні доз, що вивчалися у токсикологічних дослідженнях (за винятком мишей, у яких спостерігалось майже пропорційне дозі збільшення), відсутність послідовної тенденції статевих відмінностей експозиції та зменшення експозиції за наявності ADA. Розподіл у печінці, селезінці, нирках та легенях був очевидним, проникнення через гематоенцефалічний бар'єр відсутнє.</p> <p>Дослідження токсичності проводили на мишах BALB/c, мишах C57BL/6, мишах CD-1, щурах Спрег-Доулі, собаках породи бігль, кролях NZW та яванських макаках. Досліджувані режими дозування варіювалися від одноразового введення, введення для зниження концентрації цільової речовини до введення 1 раз на 2 тижні протягом 6 місяців для підтримки позитивного застосування пацієнтам з ASMD. У дослідженнях, проведених на мишах BALB/c, мишах C57BL/6, мишах CD-1, кролях NZW, щурах Спрег-Доулі, собаках породи бігль та яванських макаках, оліпудаза альфа добре переносилася і не було виявлено небажаних явищ.</p>

Дослідження токсичності були також проведені на мишах ASMKO, враховуючи їхню біохімічну та фізіологічну схожість з фенотипом ASMD людини. Миші ASMKO вважаються найбільш чутливим токсикологічним видом з виявленою гострою токсичністю після одноразового введення дозами  $\geq 10$  мг/кг.

У дослідженнях токсичного впливу на розвиток та репродуктивну функцію, проведених на кролях NZW, не спостерігалось ефектів, пов'язаних з оліпудазою альфа, при застосуванні найвищої досліджуваної дози оліпудази альфа, тобто 30 мг/кг/добу. Підвищена частота розвитку екзенцефалії спостерігалась при щоденному застосуванні вагітним мишам оліпудази альфа дозами  $\geq 10$  мг/кг/добу. Ця частота була дещо вищою, ніж дані історичного контролю. Значення цього спостереження для людини невідоме.

Дослідження токсичності на нестатевозрілих тваринах не проводились, оскільки дослідження такого характеру на мишах ASMKO були неможливими. Крім того, у зв'язку з тим, що оліпудаза альфа застосовується як ферментна замісна терапія, не було необхідності в дослідженнях з оцінки генотоксичності, канцерогенності або формування лікарської залежності.

Таким чином, доклінічні дослідження оліпудази альфа були виконані на основі відповідних рекомендацій ІСН та міжнародних настанов і підтримують реєстрацію оліпудази альфа для лікування пацієнтів з дефіцитом кислоти сфінгомелінази.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



*С. С. С.*  
(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З  
РЕГІСТРАЦІЙНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

### Clinical Trial Report №01

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	XENPOZYME®
2. Applicant	Sanofi B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Genzyme Ireland Limited, Ireland (batch release site)
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Medicinal product of limited use (orphan product)
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency. Study Number: DFI13803 (ASCEND-Peds).
6. Clinical trial phase	Phase 1/2
7. Period of the clinical trial	From 1 May 2015 to 9 December 2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	Brazil, France, Germany, Italy, United Kingdom, and the United States
9. Number of study participants	Planned: 20 patients. Actual: 20 patients (adolescent cohort: 4; child cohort: 9, and infant/early child cohort: 7).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<b>The primary objective:</b> To evaluate the safety and tolerability of olipudase alfa administered intravenously (IV) in pediatric patients every 2 weeks (Q2W) for 64 weeks. <b>The secondary objectives:</b> To characterize the pharmacokinetic (PK) profile and evaluate the pharmacodynamics (PD) and exploratory efficacy of olipudase alfa administered IV in pediatric patients Q2W for up to 64 weeks.
11. Design of the clinical trial	This was a Phase 1/2, multicenter, open-label, repeated-dose study.
12. Main inclusion criteria	Male or female pediatric patients aged from birth to <18 years with documented acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) who have a spleen volume $\geq 5$ multiples of normal (MN) measured by magnetic resonance imaging (MRI) and a height Z-score $\leq -1$ .
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Name: olipudase alfa. Formulation: Single-use, preservative-free, 20-mL glass vials each containing 20 mg of extractable olipudase alfa as sterile, non-pyrogenic lyophilized cake. Vials were reconstituted with 5.1 mL sterile water for injection resulting in an olipudase alfa concentration

	<p>of approximately 4 mg/mL. The reconstituted olipudase alfa was then further diluted into a specific total volume with 0.9% sodium chloride for injection depending on the dose.</p> <p>Route of administration: Intravenous infusion.</p> <p>Dose regimen: Once every 2 weeks <math>\pm</math>3 days (Q2W regimen). Target maintenance dose of 3.0 mg/kg or highest tolerable dose preceded by an intra-patient dose escalation phase starting at 0.03 mg/kg.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>All patients were taking at least one concomitant medication. The most frequently reported concomitant medications were analgesics, anti-inflammatory and antirheumatic products, vaccines, vitamins, and antihistamines for systemic use.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Exploratory efficacy</u></p> <p>The following efficacy parameters were assessed: spleen volume and liver volume (in MN), as measured by abdominal MRI, infiltrative lung disease scoring as measured by high resolution computed tomography (HRCT) and by chest X-ray (except in Brazil and Germany), linear patient growth by height Z-score, pulmonary function testing endpoints in patients <math>\geq</math>5 years of age on Day 1 and who could perform the test, bone age by hand X-ray, cycle ergometry endpoints in patients <math>&gt;</math>6 years of age and <math>\geq</math>120 cm in height at Day 1, physician's global assessment, efficacy biomarkers [chitotriosidase, chemokine (CC-motif) ligand 18 (CCL18), and angiotensin-converting enzyme (ACE)], lipid profile, bone biomarkers (serum bone specific alkaline phosphatase and C-telopeptide levels) in patients <math>&gt;</math>2 years of age, health outcome questionnaires, and cognitive and adaptive function testing (Adaptive Behavior Assessment System [ABAS-3], Developmental Profile-3 [DP-3]) for patients <math>&lt;</math>6 years of age at Day 1.</p> <p><u>Pharmacokinetics</u></p> <p>The following PK parameters were calculated from olipudase alfa plasma concentrations using noncompartmental methods: maximum plasma concentration (<math>C_{max}</math>), concentration at end of infusion (<math>C_{eoi}</math>), time to reach <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration (<math>AUC_{last}</math>), area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the dosing interval [<math>AUC_{(0-t)}</math>], total body clearance, terminal elimination half-life (<math>t_{1/2z}</math>), volume of distribution at steady state (<math>V_{ss}</math>).</p> <p><u>Pharmacodynamics:</u> Sphingomyelin and sphingomyelin metabolites levels including, but not limited to, ceramide and lyso-sphingomyelin, were evaluated in plasma and/or dried blood spots (DBS).</p>
17. Safety evaluation criteria	Adverse Events (AEs)/treatment-emergent adverse events (TEAEs), including infusion-associated reactions (IARs), physical

	<p>examinations, neurological examinations, clinical laboratory evaluations, vital sign measurements, electrocardiograms (ECGs), safety biomarkers, doppler echocardiography, liver ultrasound doppler, and immune response assessments.</p>
18. Statistical methods	<p><u>Analyses of exploratory efficacy variables:</u>  All exploratory efficacy analyses were performed using the modified intent-to-treat population (ie, same as the safety population). For continuous variables (eg, spleen volume, liver volume, platelet count), descriptive statistics were provided on the observed value, change, and/or percentage change from baseline to Week 52 or Week 64, as appropriate. Change from baseline (and/or percentage change from baseline) for each age cohort was analyzed separately as well as overall using a regression model with baseline as covariate. Least squares means and 95% confidence intervals were provided based on the analysis, and p-value was calculated by testing whether change from baseline (or percentage change from baseline) at the average of the baseline values equals 0.</p> <p>Categorical variables (eg, pulmonary imaging, chest X-ray) were summarized using frequencies and percentages according to time points collected from screening or baseline to Week 52.</p> <p><u>Safety analysis</u>  All the safety analyses were performed using the safety population (ie, all patients who received at least 1 infusion (partial or total) of olipudase alfa). Frequencies (number and percentage) of patients with one or more TEAEs were summarized according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Class and Preferred Term overall and by age group. All TEAEs, including those potentially related to the investigational medicinal product, those leading to treatment discontinuation and study discontinuation, IARs, serious adverse events, and all AEs with fatal outcome (including fatal TEAEs) were summarized overall and by age group. Other safety variables, including laboratory parameters and vital signs, were summarized overall and by age group.</p> <p><u>Pharmacokinetic analysis:</u>  The PK analysis was conducted on the PK population (ie, all patients who received at least 1 infusion of study medication and have evaluable PK data post-baseline). PK parameters of olipudase alfa were summarized using descriptive statistics for each PK visit in each age group cohort.</p> <p><u>Analysis of pharmacodynamic variables:</u>  All PD analyses were performed using the PD population (ie, patients who had at least 1 infusion of study medication and had at least 1 evaluable PD data measurement available post-baseline). Observed concentration-time data for sphingomyelin and metabolite levels (eg, ceramide and lyso-sphingomyelin), and change from baseline, were</p>

	summarized by age group cohorts and overall. Summary plots over time were provided.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Patients were distributed across all ages from 1.5 to 17.5 years old overall, with both sexes represented in each age cohort and equally represented in the overall group (total of 10 males and 10 females).
20. Efficacy results	<p><b>Efficacy results:</b></p> <p>In this study, efficacy was assessed as a secondary endpoint. Treatment with olipudase alfa showed statistically significant improvement versus baseline in the following parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spleen and liver volumes: mean decrease in MN of 49.21% and 40.56% for overall pediatric patients, respectively, at the last study assessment at Week 52;</li> <li>• Platelet count: mean increase of 34.03% for the overall group at the last assessment at Week 52;</li> <li>• Percent predicted DL<sub>co</sub> adjusted for hemoglobin: mean increase of 32.94%, relative change from baseline, overall at the last assessment at Week 52 in patients who were able to perform the test at baseline; improvement was also observed on percent predicted forced vital capacity, forced expiratory volume in the first second, and total lung capacity;</li> <li>• Height Z-score: mean overall increase of 0.56 at Week 52, and 0.78 at end of study at Week 64.</li> </ul> <p>Efficacy results were generally similar across age groups. While no statistical analysis was conducted, improvement was also observed over the course of the study in the following parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-infusion liver function tests, with decreases in mean ALT, AST, and total bilirubin;</li> <li>• Lipid profile, with decreases in mean total cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, very low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B, and mean increases in high-density lipoprotein-cholesterol and apolipoprotein A1;</li> <li>• HRCT, with decreases in both lungs in mean ground glass appearance, interstitial lung disease, and reticulo-nodular density;</li> <li>• Chest X-ray, with an increase in the mean lung assessment score for the interstitial feature on both lungs.</li> </ul> <p>Efficacy biomarkers (chitotriosidase, CCL18, and ACE) decreased over the treatment period.</p> <p><b>Pharmacokinetic results:</b></p> <p>Following administration of 0.3 mg/kg to 3.0 mg/kg olipudase alfa, maximum exposure to olipudase alfa generally occurred at the end of infusion and was subsequently followed by a multiphasic decline in plasma concentrations, with mean <math>t_{1/2z}</math> values ranging from 17.1 to 24.3 hours. Longer <math>t_{1/2z}</math> values were observed for profiles with later <math>t_{last}</math> values. Where the ranges of individual <math>t_{last}</math> values were comparable, mean <math>t_{1/2z}</math> was generally similar across the 0.3 to 3.0 mg/kg dose range,</p>

	<p>across the age groups. Olipudase alfa appeared to exhibit dose- and age-independent PK, with dose normalized <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{0-\tau}</math> generally comparable across dose levels and age groups. Exposures were generally comparable between the first administration and Week 52 administration of 3.0 mg/kg with minimal accumulation across different age groups. No apparent effect of ADA on the plasma exposure of olipudase alfa was observed.</p> <p><b>Pharmacodynamic results:</b></p> <p>Mean values of plasma ceramide, a major product of olipudase alfa-mediated metabolism of sphingomyelin, increased transiently following each olipudase alfa infusion, indicating olipudase alfa bioactivity. However, mean plasma ceramide decreased over the treatment period, mainly during the first 26 weeks of treatment. Mean plasma lyso-sphingomyelin also decreased over the treatment period, mainly during the first 26 weeks, but to a greater extent than plasma ceramide, possibly due to very high baseline levels. Results in DBS were similar to the results in plasma for lyso-sphingomyelin, while for ceramide results in DBS were less pronounced than in plasma, particularly as no effect could be observed over the treatment period. Ceramide assessment in DBS was however able to show the transient increases following each infusion.</p> <p>Mean sphingomyelin levels (in plasma and in DBS) increased transiently following each olipudase alfa infusion. A trend toward a decrease in mean sphingomyelin levels was observed over the treatment period, particularly when the baseline levels were elevated.</p> <p>Mean sphingosine-1-phosphate (S1P) levels (in DBS and in plasma) increased transiently following each olipudase alfa infusion, with no change in the pre-infusion levels over the treatment period.</p>
21. Safety results	<p>Olipudase alfa was generally well tolerated in all age groups. Most TEAEs were mild or moderate. Five patients had a total of 12 serious TEAEs, including 3 patients who had 5 potentially related serious TEAEs (2 cases of ALT increase in 1 patient; diffuse urticaria and diffuse rash in 1 patient, and anaphylactic reaction in 1 patient). No patients permanently discontinued treatment due to TEAEs or withdrew from the study, and no patients died. All patients were escalated to the target dose of 3.0 mg/kg.</p> <p>Among the 11 patients (55.0%) who experienced protocol-specified IARs (6 patients in the child cohort and 5 patients in the infant/early child cohort), 2 patients (in the infant/early child cohort) experienced serious IARs (1 patient had events of urticarial and rash; 1 patient had an event of anaphylactic reaction). The most common IARs were urticaria, pyrexia, and vomiting. Three cases of acute phase reaction were reported in 3 patients (2 in the child cohort and 1 in the infant/early child cohort), during their dose escalation, that led to dose adjustment at the next infusion. No cases of cytokine release syndrome (CRS) were reported.</p>

	<p>A total of 7 patients (35.0%) met at least 1 protocol-defined dose-limiting toxicity criterion. All drug-related dose-limiting toxicity happened during the dose escalation phase and led to repeating or decreasing a dose.</p> <p>All cases of drug-related dose reductions happened during the dose escalation phase, except for 1 case in a patient who had a hypersensitivity reaction followed by consecutive unrelated missed doses.</p> <p>Regarding immunogenicity, of the 12 patients with treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA) (including one positive at baseline), all but one had titers <math>\leq 400</math> (corresponding to a low ADA response). The remaining patient, a 1.4-year-old who experienced the anaphylactic reaction, had a peak IgG ADA titer at 1600 (corresponding to an intermediate ADA response) and was positive for IgE ADA. Of these 12 patients, only 1 patient was transiently positive for directed against enzyme catalytic activity and none had neutralizing antibodies that inhibited cellular uptake. No patients had a high ADA response.</p> <p>Laboratory measures, vital signs, and ECGs did not raise any new safety concerns.</p> <p>Overall, the safety profile for olipudase alfa in the pediatric patient population studied was acceptable.</p>
22. Conclusion	<p>Olipudase alfa was generally well tolerated in all age groups. Most TEAEs were mild or moderate. Among the 11 patients (55.0%) who experienced IARs (6 patients in the child group and 5 patients in the infant/early child group), 2 patients (in the infant/early child group) experienced serious IARs. Three patients experienced nonserious acute phase reaction (APRs), and no CRS events were reported. APRs and drug-related DLTs led to dose adjustments during dose escalation, but all patients finally reached the target maintenance dose of 3 mg/kg.</p> <p>Treatment emergent ADA occurred in 12 patients (60.0%) and the majority of the patients had a low titer response. Of these, 1 patient was transiently positive for neutralizing antibodies that inhibited catalytic activity; however, none of the patients developed neutralizing antibodies that interfered with enzyme uptake into cells.</p> <p>PK parameters [<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{(0-\tau)}</math>, and <math>t_{1/2z}</math>] were generally similar across age groups. Similar exposure with 3.0 mg/kg after the first dose and at Week 52 indicates minimal accumulation following Q2W dosing.</p> <p>After 1 year of treatment (52 weeks), efficacy was generally similar across age groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spleen and liver volumes (in MN) decreased by 49.21% and 40.56% on average for overall pediatric patients, respectively.</li> <li>• Percent predicted <math>DL_{co}</math> adjusted for hemoglobin increased by a mean of 32.94% (relative change from baseline) overall in patients who were able to perform the test at baseline.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Height Z-scores improved in 15 patients (78.9%) and remained the same in 4 (21.1%) with mean increase of 0.56.</li> <li>• Although no statistical analysis was conducted, HRCT improved over the course of the study, with decreases in both lungs in mean ground glass appearance, interstitial lung disease, and reticulo-nodular density.</li> <li>• The mean percentage change in platelet counts from baseline to Week 52 improved by 34.03% overall.</li> <li>• There was an improvement (ie, reduction) of AST, ALT, and total bilirubin levels with olipudase alfa over the course of treatment, particularly for patients with abnormal values at baseline.</li> <li>• In each age group and overall, the artherogenic parameters of mean total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides decreased over the course of the study. Similarly, the anti-artherogenic parameters of mean VLDL and apolipoprotein B decreased, and mean HDL cholesterol and apolipoprotein A1 increased.</li> </ul> <p>Plasma ceramide increased transiently following each olipudase alfa infusion, signifying olipudase alfa bioactivity. However, plasma ceramide and plasma lyso-sphingomyelin decreased over the treatment period, mainly during the first 26 weeks of treatment. This decrease may reflect a reduction in substrate stored in the organs.</p> <p>The overall study results provide consistent evidence of olipudase alfa mediated improvement across PD and efficacy parameters, in all pediatric age groups.</p> <p>The benefit-risk profile for olipudase alfa in the pediatric patient population studied is favorable.</p>
--	--

Applicant (Marketing Authorization Holder)



КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ 3  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

(Signature)  
(full name)

## Звіт про клінічне випробування №01

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСЕНПОЗИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія (виробник, що відповідає за випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) Лікарський засіб обмеженого застосування (препарат-сирота)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження 1/2 фази з підвищенням дози для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та пошукових показників ефективності оліпудази альфа при застосуванні пацієнтам педіатричного профілю віком < 18 років з дефіцитом кислоти сфінгомелінази. Дослідження № DF113803 (ASCEND-Peds).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період проведення клінічного випробування	З 1 травня 2015 року по 9 грудня 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бразилія, Франція, Німеччина, Італія, Великобританія, Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 20 пацієнтів. Фактично: 20 пацієнтів (когорта підлітків: 4; когорта дітей: 9 та когорта немовлят/дітей раннього віку: 7).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета</b> Оцінити безпеку та переносимість оліпудази альфа при внутрішньовенному (в/в) введенні пацієнтам педіатричного профілю кожні 2 тижні протягом 64 тижнів. <b>Вторинні цілі</b> Охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль та оцінити фармакодинаміку (ФД) і пошукові показники ефективності оліпудази альфа при в/в введенні пацієнтам педіатричного профілю кожні 2 тижні протягом періоду до 64 тижнів.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження 1/2 фази з повторними дозами.
12. Основні критерії включення	Пацієнти педіатричного профілю чоловічої або жіночої статі віком від народження до < 18 років з документально підтвердженим дефіцитом кислоти сфінгомелінази (ASMD) об'ємом селезінки $\geq 5$ кратності нормі (MN) за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) і Z-показником росту $\leq -1$ .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: оліпудаза альфа. Форма випуску: одноразові скляні флакони об'ємом 20 мл без консервантів, кожен флакон містить 20 мг екстрагованої

	<p>оліпудази альфа у вигляді стерильного непірогенного ліофілізованого порошку. Флакони відновлювали 5,1 мл стерильної води для ін'єкцій до отримання концентрації оліпудази альфа приблизно 4 мг/мл. Відновлену оліпудазу альфа додатково розводили до певного загального об'єму 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій залежно від дози.</p> <p>Спосіб застосування: внутрішньовенна інфузія.  Режим дозування: 1 раз на 2 тижні <math>\pm</math> 3 дні.  Застосуванню цільової підтримувальної дози 3 мг/кг або максимальної переносимої дози передувала фаза індивідуального для кожного пацієнта підвищення дози, починаючи з 0,03 мг/кг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	<p>Усі пацієнти приймали принаймні один супутній лікарський засіб.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про застосування анальгетиків, протизапальних та протиревматичних засобів, вакцин, вітамінів та антигістамінних препаратів для системного застосування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Пошукові показники ефективності</u></p> <p>Оцінювалися такі параметри ефективності: об'єм селезінки та печінки (в MN) за результатами МРТ органів черевної порожнини, оцінка інфільтративного захворювання легень за результатами комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР) та рентгенографії органів грудної клітки (за винятком Бразилії та Німеччини), лінійний ріст пацієнта за Z-показником росту, кінцеві точки дослідження легеневої функції у 1-й день у пацієнтів віком <math>\geq</math> 5 років та які могли виконати тест, кістковий вік за даними рентгенографії кисті, кінцеві точки велоергометричного тесту у пацієнтів віком <math>\geq</math> 6 років та зростом <math>\geq</math> 120 см у 1-й день, загальна оцінка лікаря, біомаркери ефективності [хитотриозидаза, хемокиновий (СС-мотив) ліганд 18 (CCL18) та ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ)], ліпідний профіль, біомаркери кісткової тканини (рівні кістково-специфічної лужної фосфатази та С-кінцевого телопептиду в сироватці крові) у пацієнтів віком <math>&gt;</math> 2 років, опитувальники щодо стану здоров'я та тестування когнітивних і адаптаційних функцій (Система оцінки адаптивної поведінки [ABAS-3], профіль розвитку-3 [DP-3]) для пацієнтів віком <math>&lt;</math> 6 років на 1-й день.</p> <p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Нижченаведені параметри ФК були розраховані на основі концентрацій оліпудази альфа в плазмі крові за допомогою некомпартментних методів: максимальна концентрація в плазмі крові (<math>C_{max}</math>), концентрація наприкінці інфузії (<math>C_{eoi}</math>), час до досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу від нуля до часу, що відповідає останній кількісно визначеній концентрації (<math>AUC_{last}</math>), площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу від нуля до інтервалу</p>

	<p>дозування <math>[AUC_{(0-t)}]</math>, загальний кліренс, кінцевий період напіввиведення (<math>t_{1/2z}</math>), об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>).</p> <p><u>Фармакодинаміка:</u> рівні сфінгомієліну та метаболітів сфінгомієліну, включаючи, але не обмежуючись, церамід та лізо-сфінгомієлін, оцінювали у плазмі крові та/або у зразках висушених плям крові (DBS).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні явища (ПЯ)/побічні явища, що виникають під час лікування (TEAE), включаючи інфузійні реакції (IP), результати фізикального обстеження, неврологічного обстеження, клінічних лабораторних досліджень, вимірювання показників життєдіяльності, електрокардіограми (ЕКГ), біомаркерів безпеки, доплерографії, ультразвукової ехокардіографії, ультразвукової доплерографії печінки та оцінка імунної відповіді.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Аналіз змінних пошукових показників ефективності</u></p> <p>Усі пошукові аналізи ефективності проводилися в модифікованій популяції пацієнтів з призначенням лікуванням (mITT) (тобто такої самої, як і популяція для аналізу безпеки). Для безперервних змінних (наприклад, об'єм селезінки, об'єм печінки, кількість тромбоцитів) надані описові статистичні дані щодо значення, зміни та/або відсоткової зміни від вихідного рівня до 52-го або 64-го тижня, відповідно. Зміна від вихідного рівня (та/або відсоткова зміна від вихідного рівня) для кожної вікової когорти була проаналізована окремо, а також в цілому за допомогою регресійної моделі з вихідним значенням як коваріатою. На основі аналізу були надані середні значення за методом найменших квадратів та 95 % довірчі інтервали, а р-значення розраховувалося шляхом перевірки, чи дорівнює 0 зміна від вихідного рівня (або відсоткова зміна від вихідного рівня) при середньому значенні вихідних показників.</p> <p>Категоріальні змінні (наприклад, візуалізація легень, рентгенографія органів грудної клітки) були підсумовані з використанням частот і відсотків відповідно до часових точок, зібраних від скринінгу або вихідного рівня до 52-го тижня.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Усі аналізи безпеки проводилися в популяції для аналізу безпеки (тобто всіх пацієнтів, які отримали принаймні 1 інфузію (часткову або повну) оліпудази альфа). Частота (кількість та відсоток) пацієнтів з одним або декількома TEAE були узагальнені відповідно до Класу системи органів та термін переважного використання Медичного словника для регуляторної діяльності загалом та за віковими групами. Усі TEAE, включаючи потенційно пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, такі, що призвели до припинення лікування та припинення дослідження, IP, серйозні побічні явища та всі ПЯ з летальним наслідком (включаючи TEAE з летальним наслідком), були узагальнені в цілому та за віковими групами. Інші змінні безпеки, включаючи лабораторні показники та показники життєдіяльності, були узагальнені в цілому та за віковими групами.</p> <p><u>Фармакокінетичний аналіз</u></p>

	<p>Аналіз ФК проводився в популяції для оцінки ФК (тобто у всіх пацієнтів, які отримали принаймні 1 інфузію досліджуваного лікарського засобу і мають оцінювані дані з ФК після вихідного рівня). Параметри ФК оліпудази альфа були узагальнені за допомогою описової статистики для кожного візиту в кожній віковій групі когорти.</p> <p><u>Аналіз фармакодинамічних змінних</u></p> <p>Усі аналізи ФД були проведені в популяції для оцінки ФД (тобто пацієнтів, яким була проведена принаймні 1 інфузія досліджуваного лікарського засобу і які мали принаймні 1 вимірювання даних ФД, доступне після вихідного рівня). Дані щодо залежності концентрація-час, які спостерігалися для рівнів сфінгомієліну та метаболітів (наприклад, цераміду та лізо-сфінгомієліну), а також зміни від вихідного рівня були узагальнені за групами вікових когорт та в цілому. Були представлені зведені графіки з часом.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Пацієнти були розподілені за віком загалом від 1,5 до 17,5 років, обидві статі були представлені в кожній віковій когорті та однаково представлені в загальній групі (загалом 10 осіб чоловічої статі та 10 – жіночої).</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Результати щодо ефективності</b></p> <p>У цьому дослідженні ефективність оцінювалася як вторинна кінцева точка. Лікування оліпудазою альфа показало статистично значуще поліпшення порівняно з вихідним рівнем за нижченаведеними параметрами.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Об'єми селезінки та печінки: середнє зменшення в MN на 49,21 % та 40,56 % відповідно у загальній популяції пацієнтів педіатричного профілю під час останньої оцінки на 52-му тижні дослідження.</li> <li>- Кількість тромбоцитів: середнє збільшення на 34,03 % для загальної групи під час останньої оцінки на 52-му тижні.</li> <li>- Відсоток прогнозованої дифузійної здатності легень для монооксиду вуглецю (DLco), скоригований на гемоглобін: середнє збільшення на 32,94 %, відносна зміна від вихідного рівня загалом під час останньої оцінки на 52-му тижні у пацієнтів, які були здатні виконати тест на вихідному рівні; покращення також спостерігалось щодо відсотка прогнозованої форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за першу секунду та загальної життєвої ємності легень;</li> <li>- Z-показник росту: середнє загальне збільшення на 0,56 на 52-му тижні та 0,78 наприкінці дослідження на 64-му тижні.</li> </ul> <p>Результати щодо ефективності були загалом подібними у різних вікових групах.</p> <p>Хоча статистичний аналіз не проводився, протягом дослідження також спостерігалось покращення таких параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- печінкові функціональні проби перед інфузією, зі зниженням середніх значень АЛТ, АСТ та загального білірубіну;</li> <li>- ліпідний профіль – зниження середнього рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності,</li> </ul>

тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та аполіпопротеїну В, а також підвищення середнього рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та аполіпопротеїну А1;

- КТВР – зменшення в обох легенях ефекту «матового скла», інтерстиціального захворювання легень та ретикулонодулярної інфільтрації;

- рентгенографія органів грудної клітки – збільшення в обох легенях середньої оцінки легеневої тканини за характеристикою інтерстицію.

Біомаркери ефективності (хитотриозидаза, CCL18 та АПФ) знизилися протягом періоду лікування.

#### **Результати щодо фармакокінетики**

Після введення від 0,3 мг/кг до 3,0 мг/кг оліпудази альфа максимальна експозиція оліпудази альфа зазвичай спостерігалася наприкінці інфузії, після чого відбувалося багатофазне зниження концентрацій у плазмі крові із середніми значеннями  $t_{1/2z}$  від 17,1 до 24,3 години. Більш тривалі значення  $t_{1/2z}$  спостерігалися для профілів з більш пізніми значеннями  $t_{last}$ . Якщо діапазони індивідуальних значень  $t_{last}$  були порівнянними, середнє значення  $t_{1/2z}$  було загалом подібним у діапазоні доз від 0,3 до 3,0 мг/кг у всіх вікових групах. Оліпудаза альфа виявляла незалежн від дози та віку ФК, з нормалізованими за дозою  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ , загалом порівнянними для різних рівнів дози та вікових груп. Експозиції зазвичай були порівнянними між першим введенням та введенням 3,0 мг/кг на 52-му тижні з мінімальним накопиченням у різних вікових групах. Не спостерігалось очевидного впливу антитіл до лікарського засобу (ADA) на експозицію оліпудази альфа в плазмі крові.

#### **Результати щодо фармакодинаміки**

Середні значення кераміду, основного продукту опосередкованого оліпудазою альфа метаболізму сфінгомеліну, у плазмі крові транзиторно підвищувалися після кожної інфузії оліпудази альфа, що свідчить про біологічну активність оліпудази альфа. Однак середній рівень кераміду в плазмі знизився протягом періоду лікування, головним чином протягом перших 26 тижнів лікування. Середній рівень лізо-сфінгомеліну в плазмі крові також знизився протягом періоду лікування, головним чином протягом перших 26 тижнів, але більшою мірою, ніж рівень кераміду в плазмі крові, можливо, через дуже високі вихідні рівні. Результати аналізу DBS були подібними до результатів визначення у плазмі крові для лізо-сфінгомеліну, тоді як для кераміду результати аналізу DBS були менш вираженими, ніж у плазмі крові, тим більше, що протягом періоду лікування не спостерігалось будь-якого ефекту. Однак визначення кераміду в DBS показало транзиторне підвищення після кожної інфузії.

Середні рівні сфінгомеліну (у плазмі та у DBS) транзиторно підвищувалися після кожної інфузії оліпудази альфа. Тенденція

	<p>до зниження середніх рівнів сфінгомеліну спостерігалася протягом періоду лікування, особливо коли вихідні рівні були підвищеними.</p> <p>Середні рівні сфінгозин-1-фосфату (S1P) (у DBS та плазмі крові) транзиторно підвищувалися після кожної інфузії оліпудази альфа без зміни рівнів перед інфузіями протягом періоду лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Оліпудаза альфа загалом добре переносилася в усіх вікових групах. Більшість ТЕАЕ були легкого або помірного ступеня тяжкості. У п'яти пацієнтів виникло загалом 12 серйозних ТЕАЕ, у тому числі у 3 пацієнтів було 5 потенційно пов'язаних з лікуванням серйозних ТЕАЕ (2 випадки підвищення АЛТ у 1 пацієнта; дифузна кропив'янка та дифузний висип у 1 пацієнта та анафілактична реакція у 1 пацієнта). Жоден пацієнт не припинив лікування або не вийшов з дослідження через ТЕАЕ, і не зареєстровано жодного летального випадку. Всім пацієнтам доза була підвищена до цільової – 3,0 мг/кг.</p> <p>Серед 11 пацієнтів (55,0%), у яких виникли визначені протоколом ІР (6 пацієнтів у когорті дітей та 5 пацієнтів у когорті немовлят/дітей раннього віку), у 2 пацієнтів (у когорті немовлят/дітей раннього віку) виникли серйозні ІР (у 1 пацієнта – кропив'янка та висип; у 1 пацієнта – анафілактична реакція). Найчастішими проявами ІР були кропив'янка, підвищення температури та блювання. Про три випадки гострофазової реакції повідомлялося у 3 пацієнтів (2 у когорті дітей та 1 у когорті немовлят/дітей раннього віку) під час фази підвищення дози, що призвело до корекції дози під час наступної інфузії. Про випадки синдрому вивільнення цитокінів (CRS) не повідомлялося.</p> <p>Загалом 7 пацієнтів (35,0%) відповідали щонайменше 1 визначеному протоколом критерію дозообмежувальної токсичності. Усі випадки медикаментозної дозообмежувальної токсичності виникали на етапі підвищення дози і призводили до повторення або зменшення дози.</p> <p>Усі випадки пов'язаного з лікарським засобом зниження дози мали місце на етапі підвищення дози, за винятком 1 випадку розвитку у пацієнта реакції гіперчутливості з подальшим послідовним, не пов'язаним з цим пропуском введень.</p> <p>Щодо імуногенності, з 12 пацієнтів з АДА, що утворилися під час лікування (включаючи одного з позитивним статусом на вихідному рівні), всі, крім одного, мали титри <math>\leq 400</math> (що відповідає слабкій відповіді АДА). У пацієнта, який залишився, віком 1,4 року, з анафілактичною реакцією, максимальний титр АДА типу IgG становив 1600 (що відповідає помірній відповіді АДА), також у нього виявлено IgE. Серед цих 12 пацієнтів тільки в 1 пацієнта транзиторно визначались антитіла, спрямовані проти каталітичної активності ферменту, та жоден з них не мав нейтралізуючих антитіл, які пригнічували проникнення в клітини. У жодного пацієнта не спостерігалось інтенсивної відповіді АДА.</p>

	<p>Лабораторні показники, показники життєдіяльності та ЕКГ не викликали жодних нових занепокоєнь щодо безпеки.</p> <p>Загалом профіль безпеки оліпудази альфа у досліджуваній популяції пацієнтів педіатричного профілю був прийнятним.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Оліпудаза альфа загалом добре переносилася в усіх вікових групах. Більшість ТЕАЕ були легкого або помірного ступеня тяжкості. Серед 11 пацієнтів (55,0 %), у яких виникли ІР (6 пацієнтів у групі дітей та 5 пацієнтів у групі немовлят/дітей раннього віку), у 2 пацієнтів (у групі немовлят/дітей раннього віку) виникли серйозні ІР. У трьох пацієнтів спостерігалися несерйозні гострофазові реакції, і не повідомлялося про випадки CRS. Гострофазові реакції та пов'язані з застосуванням лікарського засобу DLT призводили до корекції дози на етапі підвищення дози, але всі пацієнти досягли цільової підтримувальної дози 3 мг/кг.</p> <p>ADA, що утворилися під час лікування, спостерігалися у 12 пацієнтів (60,0 %), і у більшості цих пацієнтів спостерігалася відповідь з низьким титром. З них у 1 пацієнта тимчасово виявляли нейтралізуючі антитіла, які пригнічували каталітичну активність; однак у жодного з пацієнтів не утворилися нейтралізуючі антитіла, які перешкождали проникненню ферменту в клітини.</p> <p>Параметри ФК [<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{(0-t)}</math> та <math>t_{1/2z}</math>] загалом були подібними у всіх вікових групах. Подібна експозиція при застосуванні 3,0 мг/кг після першого введення та на 52-му тижні свідчить про мінімальне накопичення після введення в режимі кожні 2 тижні.</p> <p>Через 1 рік лікування (52 тижні) ефективність була загалом подібною у всіх вікових групах.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Об'єми селезінки та печінки (в MN) зменшилися в середньому на 49,21 % та 40,56 % відповідно загалом у пацієнтів педіатричного профілю.</li> <li>- Відсоток прогнозованої <math>DL_{co}</math>, скоригований на гемоглобін, збільшився в середньому на 32,94 % (відносна зміна від вихідного рівня) загалом у пацієнтів, які були здатні виконати тест на вихідному рівні.</li> <li>- Z-показник росту покращився у 15 пацієнтів (78,9 %) і залишився незмінним у 4 (21,1 %) при середньому збільшенні на 0,56.</li> <li>- Хоча статистичний аналіз не проводився, результати КТВР покращилися протягом дослідження: зменшення в обох легень ефекту «матового скла», інтерстиціального захворювання легень та ретикулонадулярної інфільтрації.</li> <li>- Середня відсоткова зміна кількості тромбоцитів від вихідного рівня до 52-го тижня загалом покращилася на 34,03 %.</li> <li>- Спостерігалася покращення (тобто зниження) рівнів АСТ, АЛТ та загального білірубину протягом курсу лікування оліпудазою альфа, особливо у пацієнтів з відхиленнями від нормальних значень на вихідному рівні.</li> </ul>



	<p>- У кожній віковій групі та загалом атерогенні показники середнього рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів знизилися протягом дослідження. Подібним чином знизилися антиатерогенні показники середнього рівня холестерину ЛПНЩ та аполіпропротеїну В, а середні рівні холестерину ЛПВЩ та аполіпропротеїну А1 підвищилися.</p> <p>Рівень кераміду плазми крові транзиторно підвищувався після кожної інфузії оліпудази альфа, що свідчить про біологічну активність оліпудази альфа. Однак, рівень кераміду та лізо-сфінгомієліну в плазмі крові знизився протягом періоду лікування, головним чином протягом перших 26 тижнів лікування. Це зниження може відображати зменшення субстрату, що зберігається в органах.</p> <p>Загалом результати дослідження надають узгоджені докази опосередкованого оліпудазою альфа покращення параметрів ФД та ефективності в усіх вікових групах дітей.</p> <p>Профіль користь-ризик застосування оліпудази альфа у досліджуваній популяції пацієнтів педіатричного профілю є сприятливим.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

КЕРІВНИК (ГЛ) РОЗДІЛУ 3  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

### Clinical Trial Report №02

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	XENPOZYME®
2. Applicant	Sanofi B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Genzyme Ireland Limited, Ireland (batch release site)
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Medicinal product of limited use (orphan product)
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency. Study Number: DFI12712 (ASCEND).
6. Clinical trial phase	Phase 2/3
7. Period of the clinical trial	From 18 December 2015 to 15 March 2021
8. Countries where the clinical trial was conducted	Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Bulgaria, Chile, France, Germany, Italy, Japan, Netherlands, Portugal, Spain, Tunisia, Turkey, United Kingdom, United States
9. Number of study participants	Planned: 36 patients. Actual: 36 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><b>The primary objective:</b> To evaluate the efficacy of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) administered intravenously once every 2 weeks for 52 weeks in adult patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) by assessing changes in:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. spleen volume as measured by abdominal magnetic resonance imaging (MRI) (and for the United States [US] only, in association with patient perception related to spleen volume as measured by splenomegaly-related score [SRS]); and</li> <li>2. infiltrative lung disease as measured by the pulmonary function test (PFT), diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>).</li> </ol> <p><b>The secondary objectives:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To confirm the safety of olipudase alfa administered intravenously once every 2 weeks for 52 weeks.</li> <li>• To characterize the effect of olipudase alfa on the patient perception related to spleen volume as measured by SRS after 52 weeks of study drug administration (for the US, the effect of olipudase alfa on SRS was a part of the primary objective).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• To characterize the effect of olipudase alfa on the following endpoints assessed sequentially:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The effect of olipudase alfa on liver volume after 52 weeks of study drug administration.</li> <li>2. The effect of olipudase alfa on platelet count after 52 weeks of study drug administration.</li> <li>3. The effect of olipudase alfa after 52 weeks of study drug administration on fatigue.</li> <li>4. The effect of olipudase alfa after 52 weeks of study drug administration on pain.</li> <li>5. The effect of olipudase alfa after 52 weeks of study drug administration on dyspnea.</li> </ol> </li> </ul>
11. Design of the clinical trial	<p>This phase 2/3, multicenter, repeat-dose, clinical trial was divided into 2 consecutive major periods: 1) a randomized placebo-controlled, double-blind primary analysis period (PAP) from Day -60 to Week 52 to be followed by 2) an extension treatment period (ETP). Initially, the ETP was double-blinded as patients in the placebo group crossed over to active treatment.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>A male or female patient, aged 18 years or older, with documented deficiency of ASM as measured in peripheral leukocytes, cultured fibroblasts, or lymphocytes; a clinical diagnosis consistent with Niemann-Pick Disease (NPD) B and the following additional criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLco <math>\leq</math>70% of the predicted normal value</li> <li>• Spleen volume <math>\geq</math>6 multiples of normal (MN) measured by MRI</li> <li>• SRS <math>\geq</math>5</li> </ul>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Name: olipudase alfa.</p> <p>Formulation: Olipudase alfa is a sterile, non-pyrogenic white to off-white lyophilized cake supplied in single use, 20 cc Type 1 glass vials. Each vial contained 20 mg of extractable olipudase alfa.</p> <p>The lyophilized powder was reconstituted with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4.0 mg/mL olipudase alfa, which was further diluted in 0.9% sodium chloride solution to a specific volume based on the dose to be administered.</p> <p>Route of administration: Intravenous.</p> <p>Dose regimen: Once every 2 weeks during the 52 weeks of the PAP for participants randomized to olipudase alfa, and during the ETP for all participants.</p> <p>The dose escalation scheme began at 0.1 mg/kg with scheduled increases every 2 weeks to a final target maintenance dose of 3 mg/kg or maximum tolerated dose.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Placebo (0.9% sodium chloride).</p> <p>Route of administration: Intravenous.</p> <p>Dose regimen: Once every 2 weeks during the 52 weeks of the PAP for patients randomized to placebo.</p>

15. Concomitant therapy	<p>All patients in the olipudase alfa and the placebo group were taking at least one concomitant medication.</p> <p>During PAP, cardiovascular concomitant medications accounted for 72.2% of patients in the placebo group (33.3% patients had lipid lowering agents), and 50.0% of patients in the olipudase alfa group (27.8% patients had lipid lowering agents). One patient reported taking citalopram and another reported taking sertraline.</p> <p>During PAP + ETP, overall, the more commonly administered concomitant medications (<math>\geq 40\%</math> patients) were analgesics, stomatological preparations, vitamins, cardiac therapy, and antibacterials for systemic use.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Primary efficacy endpoints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage change in spleen volume (in MN) from baseline to Week 52 (combined with change in SRS from baseline to Week 52 in the US only, and referred to as the “combination spleen endpoint”).</li> <li>• Percentage change in % predicted DL<sub>CO</sub> adjusted for hemoglobin and ambient barometric pressure, (throughout this document, referred to as “% predicted DL<sub>CO</sub>”) from baseline to Week 52.</li> </ul> <p><u>Secondary efficacy endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage change in liver volume (in MN) from baseline to Week 52.</li> <li>• Percentage change in platelet counts from baseline to Week 52.</li> <li>• Week 52 change from baseline in fatigue severity as measured by Item 3 of the Brief Fatigue Inventory (BFI) scale.</li> <li>• Week 52 change from baseline in pain severity as measured by Item 3 of the Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) scale</li> <li>• Week 52 change from baseline in dyspnea severity as measured by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) dyspnea tool</li> <li>• Change in SRS from baseline to Week 52 (except US, where it is part of the primary “combination spleen endpoint”)</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	<p>Assessment of adverse events (AEs), including SAEs, infusion-associated reactions (eg, cytokine release syndrome [CRS], acute phase reactions [APRs]) and adverse events of special interest (AESIs).</p>
18. Statistical methods	<p><u>Analysis of efficacy</u></p> <p>The 2 primary efficacy endpoints (percentage change in spleen volume in MN from baseline to 52 weeks and percentage change in % predicted DL<sub>CO</sub> from baseline to 52 weeks) and secondary efficacy endpoints were analyzed in the modified intent to treat (mITT) population (defined as all randomized patients who received at least 1 infusion [partial or total]) using the mixed model for repeated measures (MMRM). For US only, spleen volume is combined with change in SRS from baseline to Week 52 and is referred to as the “combination spleen endpoint”.</p>

	<p>The primary and secondary endpoints were tested using a 2-stage gatekeeping strategy to maintain the 5% familywise error rate. Hochberg method was used to test the 2 primary endpoints. Thus, for all countries except US, the study is declared positive if at least one of the two primary efficacy endpoints is statistically significant. For US only where combination spleen endpoint is considered a primary endpoint, the component of SRS change from baseline to Week 52 is sequentially tested at <math>\alpha=0.15</math> after spleen volume showed a statistical significance. Thus, for US only, the study is declared positive if either DL<sub>CO</sub> or combination spleen endpoint is significant. When both primary endpoints are met, the secondary endpoints are tested by a pre-specified testing order.</p> <p><u>Analysis of safety</u></p> <p>For safety population (defined similarly to mITT), all treatment-emergent AEs (TEAEs), all TEAEs potentially related to study drug, all TEAEs leading to treatment discontinuation and/or study discontinuation, all TEAEs that are infusion-associated reactions (IARs), all treatment-emergent SAEs (including treatment-related SAEs), and all AEs with fatal outcome were summarized by actual treatment groups. The TEAE observation period was defined as the time from the first infusion of study drug through the end of study visit or 30 to 37 days after the last infusion of study drug, whichever occurred later. Additional summaries were also provided using the most recent dose the patient received before the event of interest.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Generally, demographic characteristics were well balanced between both groups. Overall, there were more females (61%) than males (39%). There was an unbalanced distribution of gender between the groups (50% females and 50% males in the olipudase alfa group, and 72% females and 28% males in the placebo group). The mean age at randomization was 34.81 years.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>% predicted DL<sub>CO</sub></u>: Primary efficacy endpoint measured by percentage change in % predicted DL<sub>CO</sub> from baseline to Week 52 was 21.97% for the olipudase alfa group and 2.96% for the placebo group. The difference between the 2 treatment groups (19.01%) was statistically significant after the multiplicity adjustment (<math>p = 0.0004</math>). During the ETP, at Week 104, the LS mean in percentage change from baseline in % predicted DL<sub>CO</sub> improved by 28.04% and 28.49% in the placebo/olipudase alfa group (<math>n = 10</math>) and the olipudase alfa/olipudase alfa group (<math>n = 10</math>), respectively.</li> <li>• <u>Spleen volume MN</u>: The LS mean percentage change in spleen volume MN from baseline to Week 52 demonstrated a reduction in the olipudase alfa group (39.45%) compared to an increase in the placebo group (0.48%); resulting in a difference of -39.93% that was statistically significant after the multiplicity adjustment (<math>p &lt; 0.0001</math>).</li> </ul>

During the ETP, at Week 104, the LS mean percentage change in spleen volume from baseline in the placebo/olipudase alfa group patients (n = 11) was reduced by 35.93% and by 46.95% in the olipudase alfa/olipudase alfa group (n = 14).

- Combination spleen endpoint for US only: The primary efficacy endpoint measured by percentage change in spleen volume in MN from baseline to Week 52 is combined with change in SRS score from baseline to Week 52. The change in SRS score from baseline to Week 52 was -7.66 for the olipudase alfa group and -9.28 for the placebo group. The difference between the 2 treatment groups was not statistically significant after the multiplicity adjustment (p = 0.6364). Thus, for the US only, the primary efficacy "combination spleen endpoint" is not considered statistically significant.

During the ETP, the LS mean percentage change in SRS score from baseline to Week 104 in the placebo/olipudase alfa group (n = 16) reduced by 10.86, and in the olipudase alfa/olipudase alfa group (n = 11), the reduction was 13.47; a mean difference of -2.60 was observed in reduction of SRS scores across the treatment groups.

#### **Secondary**

For all countries except US, sequential testing of the secondary endpoints proceeded:

- The following parameters are considered statistically significant after the multiplicity adjustment:

- Liver volume: The percentage reduction in liver volume in MN from baseline to Week 52 was 28.06% for the olipudase alfa group and 1.47% for the placebo group. The difference between the 2 treatment groups (-26.60%) was statistically significant after multiplicity adjustment (p < 0.0001). Furthermore, during the ETP, at Week 104, the LS mean percentage change in liver volume from baseline reduced by 30.66% in the placebo/olipudase alfa group patients (n = 11), and by 33.42% in the olipudase alfa/olipudase alfa group (n = 14), a further reduction relative to the 27.80% reduction observed in the olipudase alfa group at Week 52.

- Platelet count: The LS mean percentage change in pre-infusion platelet count from baseline to Week 52 was 16.82% for the olipudase alfa group and 2.49% for the placebo group. Difference between the 2 treatment groups (14.33%) was statistically significant after multiplicity adjustment (p = 0.0185). Furthermore, during the ETP, the LS mean percentage change in pre-infusion platelet counts from baseline at Week 104 was 21.73% in the placebo/olipudase alfa group (n = 15) and 24.94% in the olipudase alfa/olipudase alfa group (n = 13).

- BFI scale-Item 3: The difference of change in BFI scale-Item 3 from baseline to Week 52 was not statistically significant between olipudase alfa and placebo groups. Thus, sequential testing of the secondary endpoints stopped.

	<p>• <b>Other PROs:</b> There was no significant difference between olipudase alfa and placebo in the other PROs questionnaires (BPI-SF scale Item 3, FACIT dyspnea symptom score, and SRS) measuring change from baseline to Week 52 or the ETP as all the nominal p-values were &gt;0.05.</p> <p>For US only:        Since SRS was not statistically significant, the combination spleen endpoint was not considered statistically significant. Thus, secondary endpoints were not tested for statistical significance under multiplicity adjustment; however, nominal p-values are provided for all the results.</p>
21. Safety results	<p><b>PAP</b></p> <p>All patients in the placebo and the olipudase alfa groups experienced at least 1 TEAE. The total number of events was lower in the olipudase alfa group (242) compared to the placebo group (270). The percentage of patients with TEAEs related to the study drug was greater in the olipudase alfa group (66.7%, n = 12) compared to the placebo group (33.3%, n = 6). The number of patients with serious TEAEs was similar between the placebo (n = 4) and the olipudase alfa groups (n = 3). None of the serious TEAEs led to treatment discontinuation or were considered potentially related to olipudase alfa.</p> <p>There were no TEAEs that led to treatment discontinuation or study withdrawal. The percentage of patients with TEAEs that led to study treatment interruption was identical in both groups (16.7% each).</p> <p>No deaths were reported. The percentage of patients with protocol-defined IARs was greater in the olipudase alfa group (44.4%) compared to the placebo group (27.8%). One patient (5.6%) in the olipudase alfa group experienced a TEAE (one event) that met criteria for dose limiting toxicity (DLT1) compared to 5 patients in the placebo group (4 patients [22.2%] with 6 events met DLT2, and 1 patient [5.6%] with 1 event that met the laboratory criteria for DLT3 but did not exhibit the clinical symptom component).</p> <p>Regarding immunogenicity, treatment emergent ADAs occurred in 4/18 (22.2%) of olipudase alfa and 1/18 (5.6%) placebo-treated patients. Of these, 2 olipudase alfa- and 2 placebo-treated patients were positive for in-vitro assay of neutralizing antibodies directed against catalytic activity; however, none of the patients developed NAb that interfered with enzyme uptake into cells.</p> <p><b>PAP + ETP</b></p> <p>All olipudase alfa treated patients (35 [100%]) experienced at least 1 TEAE and 24 (68.6%) patients experienced at least 1 TEAE potentially related to the study drug. The percentage of patients with TEAEs related to the study drug was similar between the placebo/olipudase alfa group and the olipudase alfa/olipudase alfa group. Overall, the majority of the AEs were mild or moderate in severity, and 6 (17.1%) patients (4 patients in the placebo/olipudase alfa group and 2 patients in the olipudase alfa/olipudase alfa group) experienced at least 1 severe TEAE.</p>

	<p>Twelve (34.3%) patients had at least 1 SAE, and 1 patient in the placebo/olipudase alfa group had a SAE related to the study drug. There were no TEAEs that led to treatment discontinuation or study withdrawal. Overall, 3 patients treated with olipudase alfa experienced TEAEs leading to dose reduction.</p> <p>There were 112 protocol-defined IARs that occurred in 18 (51.4%) patients. In all patients treated with olipudase alfa, 6 (17.1%) patients and 1 (2.9%) patient met the criteria for DLT1 and DLT2, respectively.</p> <p>Regarding immunogenicity, treatment-emergent ADAs occurred in overall 13/35 (37.1%) of olipudase alfa-treated patients. Treatment-emergent ADA was similar between both groups, 35.3% (6 of 17 patients) in the placebo/olipudase alfa group and 38.9% (7 of 18 patients) in the olipudase alfa/olipudase alfa group. A total of 3 patients that continued in the ETP had NAb positivity that interfered with enzyme catalytic activity; all were transient and positive only at one time point. One patient was previously positive at one time point while on placebo and 2 patients were NAb-positive while receiving olipudase alfa. None of the patients developed NAb that interfered with enzyme uptake into cells.</p>
22. Conclusion	<p><b>Efficacy</b></p> <p>The primary objective of this Phase 2/3 study was to evaluate the efficacy of olipudase alfa administered intravenously once every 2 weeks for 52 weeks in adult patients with ASMD by assessing changes in infiltrative lung disease, as measured by DL<sub>CO</sub>, and spleen volume (MN). For the US only, the "combination spleen endpoint" was defined as spleen volume in association with patient perception related to spleen volume as measured by SRS.</p> <p>As per the protocol, the study is declared positive as it met the independent primary endpoint of DL<sub>CO</sub>. For all countries except the US, the study met the second primary endpoint as well.</p> <p>The efficacy data shows clinical benefit as evidenced by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement in ASMD mediated infiltrative lung disease evidenced by improvement in DL<sub>CO</sub> and other functional parameters such as forced vital capacity (FVC), radiologic imaging, and responder analyses at both Week 52 (pre-specified) and Week 104 (post-hoc and includes the ETP data where the placebo patients received olipudase alfa for 52 weeks).</li> <li>• Reduction of splenomegaly, accompanied by increased platelet count, reflecting correction of hypersplenism.</li> <li>• Regression of visceral organ size due to clearance of sphingomyelin from the spleen and liver (supported by histological evidence from serial liver biopsies), and normalization of metabolic function, as evidenced by improvement in liver function tests with development of a favorable lipid profile.</li> <li>• Reduction in lyso-sphingomyelin (and improvement in other biomarkers), reflecting decreased disease burden.</li> </ul>



• The consistent functional and clinical improvement in several parameters, including DL<sub>CO</sub> and spleen volume, pulmonary imaging, exercise parameters, histopathological changes, biochemical sphingomyelin burden, hematology and biomarkers demonstrate pronounced clinical benefit of therapy with olipudase alfa in patients with ASMD.

With respect to patient reported outcomes, the improvement in SRS was similar in the olipudase alfa and placebo groups, but not different between treatment arms. The SRS is a novel measure of symptoms and impacts associated with splenomegaly in ASMD patients. This Patient Reported Outcome was adapted from a myelofibrosis trial for use in ASCEND. The validity has not been previously evaluated in any study in ASMD patients. In addition, the SRS score was neither correlated to spleen volume at baseline, nor was the change in SRS correlated to the change in spleen size, which suggests this measure was not sensitive to splenomegaly symptoms in these ASMD patients. In summary, symptoms measured by SRS did not reflect disease burden as measured by physiological measures (spleen volume) in the ASCEND trial.

A similar pattern was seen for the other secondary PROs. FACIT-Dyspnea symptom scale scores were largely unrelated to predicted DL<sub>CO</sub> at baseline. Furthermore, the FACIT-Dyspnea symptom scale was not significantly associated with the patient's global evaluation of shortness of breath. This is reflective of the current literature, which does not show a definite correlation between the severity of dyspnea with DL<sub>CO</sub> and other pulmonary function tests.

The consistent improvement in several clinical parameters, including DL<sub>CO</sub> and spleen volume, histopathological changes, biochemical sphingomyelin burden, hematology and biomarkers demonstrate pronounced clinical benefit of therapy with olipudase alfa in patients with ASMD.

Olipudase alfa treatment at Week 52 resulted in statistically significant improvement in DL<sub>CO</sub> and spleen volume, with marked improvement (significant or nominally significant p value) in many other associated parameters (all compared to placebo), demonstrating a strong association between histopathological changes, biochemical sphingomyelin burden, biomarkers, and clinical parameters. This improvement in DL<sub>CO</sub> and reduction in spleen volume appears to be durable over time.

#### **Safety**

The safety profile of olipudase alfa was favorable throughout both phases of this trial. The majority of TEAEs were mild to moderate generally being IARs and intercurrent illnesses. The SAEs did not show any pattern and there were no deaths or treatment related discontinuations from the study at the time of the data cut-off.

Infusion associated reactions were of mild and moderate severity, and easily managed throughout both phases of the trial. Among IARs, APRs and CRS events were not reported by the Investigators. There was a low frequency of SAEs and no SAEs related to olipudase alfa in PAP and a single SAE related to olipudase alfa in the PAP + ETP. Special events such as bleeding and infection risk, vital signs, laboratory results, absence of Investigator reported APR, and CRS events raised no safety concerns. Regarding immunogenicity, treatment emergent ADA occurred in 13/35 (37.1%) of olipudase alfa treated patients during PAP + ETP. Of these, 2 patients in the olipudase alfa/olipudase alfa group were positive for in-vitro NABs directed against catalytic activity after treatment, however, at only one timepoint. None of the patients developed NAB that interfered with enzyme uptake into cells.

The results of this study suggest that the safety profile of olipudase alfa is favorable in adults with ASMD over 104 weeks of observation at the time of data cut-off. The safety profile of olipudase alfa was favorable and the benefit-risk profile is positive.

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

  
(signature)

(full name)

КЕРІВНИК ПІДРОЗ  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.



## Звіт про клінічне випробування №02

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСЕНПОЗИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія (виробник, що відповідає за випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) Лікарський засіб обмеженого застосування (препарат-сирота)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 2/3 з повторними дозами для оцінки ефективності, безпеки, фармакодинаміки та фармакокінетики оліпудази альфа при застосуванні пацієнтам з дефіцитом кислоти сфінгомелінази Дослідження № DF112712 (ASCEND).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2/3
7. Період проведення клінічного випробування	З 18 грудня 2015 року по 15 березня 2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Бельгія, Бразилія, Болгарія, Чилі, Франція, Німеччина, Італія, Японія, Нідерланди, Португалія, Іспанія, Туніс, Туреччина, Великобританія, Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 36 пацієнтів. Фактично: 36 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Основна мета</b> Оцінити ефективність оліпудази альфа (рекомбінантної кислоти сфінгомелінази людини), що вводиться внутрішньовенно 1 раз на 2 тижні протягом 52 тижнів дорослим пацієнтам з дефіцитом кислоти сфінгомелінази (ДКС), шляхом оцінки змін:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>об'єму селезінки, виміряного за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) органів черевної порожнини (тільки для Сполучених Штатів Америки [США], у зв'язку зі сприйняттям пацієнтом об'єму селезінки за показником спленомегалії [SRS]); та</li> <li>інфільтративного захворювання легень, визначеного за допомогою дослідження легеневої функції (ТЛФ), дифузійної здатності легень для монооксиду вуглецю (DL<sub>CO</sub>).</li> </ol> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Підтвердити безпечність застосування оліпудази альфа при внутрішньовенному введенні 1 раз на 2 тижні протягом 52 тижнів.</li> <li>Охарактеризувати вплив оліпудази альфа на сприйняття пацієнтами об'єму селезінки, виміряного за допомогою SRS,</li> </ul>

	<p>через 52 тижні застосування досліджуваного лікарського засобу (для США вплив оліпудази альфа на SRS був частиною основної мети).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Охарактеризувати вплив оліпудази альфа на такі кінцеві точки, що оцінювалися послідовно:       <ol style="list-style-type: none"> <li>Вплив оліпудази альфа на об'єм печінки після 52 тижнів застосування досліджуваного лікарського засобу.</li> <li>Вплив оліпудази альфа на кількість тромбоцитів після 52 тижнів застосування досліджуваного лікарського засобу.</li> <li>Вплив оліпудази альфа на втомлюваність після 52 тижнів застосування досліджуваного лікарського засобу.</li> <li>Вплив оліпудази альфа на біль після 52 тижнів застосування досліджуваного лікарського засобу.</li> <li>Вплив оліпудази альфа на задишку після 52 тижнів застосування досліджуваного лікарського засобу.</li> </ol> </li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це багатоцентрове клінічне дослідження фази 2/3 з повторними дозами було розділене на 2 послідовних основних періоди: 1) рандомізований плацебо-контрольований подвійний сліпий період первинного аналізу (PAP) з -60 дня до 52-го тижня з наступним 2) періодом продовження лікування (ETP). Від початку ETP був подвійним сліпим, оскільки пацієнти з групи плацебо переходили на активне лікування.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком від 18 років з документально підтвердженим дефіцитом кислій сфінгомелінази (ASM), визначеної в периферичних лейкоцитах, культивованих фібробластах або лімфоцитах; з клінічним діагнозом хвороби Німанна – Піка (ХНП) типу В і таким додатковим критерієм:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DLco <math>\leq</math> 70 % від прогнозованого нормального значення;</li> <li>- Об'єм селезінки <math>\geq</math> 6 кратності нормі (MN) за даними МРТ;</li> <li>- SRS <math>\geq</math> 5.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: оліпудаза альфа.          Форма випуску: оліпудаза альфа являє собою стерильний непірогенний ліофілізований порошок від білого до майже білого кольору, що постачається в одноразових флаконах зі скла типу 1 об'ємом 20 см<sup>3</sup>. Кожен флакон містить 20 мг екстрагованої оліпудази альфа.          Ліофілізований порошок відновлювали в 5,1 мл стерильної води для ін'єкцій до отримання концентрації 4,0 мг/мл оліпудази альфа, яку далі розводили у 0,9 % розчині натрію хлориду до певного об'єму залежно від необхідної дози.          Спосіб застосування: внутрішньовенно.          Режим дозування: 1 раз на 2 тижні протягом 52 тижнів PAP для учасників, рандомізованих для отримання оліпудази альфа, та протягом ETP для всіх учасників.          Схема підвищення дози починалася з 0,1 мг/кг із запланованим підвищенням кожні 2 тижні до кінцевої цільової підтримувальної дози 3 мг/кг або максимально переносимої дози.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (0,9 % розчин натрію хлориду). Спосіб застосування: внутрішньовенно. Режим дозування: 1 раз на 2 тижні протягом 52 тижнів РАР для учасників, рандомізованих для отримання плацебо.
15. Супутня терапія	Усі пацієнти в групі оліпудази альфа і в групі плацебо приймали принаймні один супутній лікарський засіб. Протягом РАР супутні препарати для серцево-судинної системи приймали 72,2 % пацієнтів у групі плацебо (33,3 % пацієнтів приймали гіполіпідемічні препарати) та 50,0 % пацієнтів – у групі оліпудази альфа (27,8 % пацієнтів приймали гіполіпідемічні препарати). Один пацієнт повідомив про прийом циталопраму та ще один – про прийом сертраліну. Протягом РАР + ЕТР загалом найчастіше ( $\geq 40$ % пацієнтів) застосовували такі супутні лікарські засоби: анальгетики, стоматологічні препарати, вітаміни, кардіологічні засоби та антибактеріальні препарати для системного застосування.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинні кінцеві точки ефективності:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсоткова зміна об'єму селезінки (у MN) від вихідного рівня до 52-го тижня (у поєднанні зі зміною SRS від вихідного рівня до 52-го тижня тільки у США, позначається як «комбінована кінцева точка щодо селезінки»).</li> <li>• Відсоткова зміна в % прогнозованої DLco, скоригованої на гемоглобін та барометричний атмосферний тиск (у цьому документі – «% прогнозованої DLco») від вихідного рівня до 52-го тижня.</li> </ul> <u>Основні вторинні кінцеві точки:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсоткова зміна об'єму печінки (в MN) від вихідного рівня до 52-го тижня.</li> <li>• Відсоткова зміна кількості тромбоцитів від вихідного рівня до 52-го тижня.</li> <li>• Зміна тяжкості втомлюваності на 52-му тижні порівняно з вихідним рівнем за даними пункту 3 шкали Короткого опитувальника з оцінки втомлюваності (BFI).</li> <li>• Зміна на 52-му тижні порівняно з вихідним рівнем вираженості болю за даними пункту 3 шкали Короткого опитувальника з оцінки болю - короткої форми (BPI-SF).</li> <li>• Зміна на 52-му тижні порівняно з початковим рівнем тяжкості задишки за шкалою Функціональної оцінки терапії хронічного захворювання (FACIT) щодо задишки.</li> <li>• Зміна SRS від вихідного рівня до 52-го тижня (за винятком США, де це є частиною первинної «комбінованої кінцевої точки щодо селезінки»).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних явищ (ПЯ), включаючи серйозні ПЯ (СПЯ), інфузійні реакції (ІР) (наприклад, синдром вивільнення цитокінів [CRS], гострофазові реакції [APRs]) та побічні явища, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ).
18. Статистичні методи	<u>Аналіз первинної кінцевої точки</u>

	<p>Дві первинні кінцеві точки ефективності (відсоткова зміна об'єму селезінки в MN від вихідного рівня до 52 тижня та відсоткова зміна в % прогнозованої DL<sub>CO</sub> від вихідного рівня до 52 тижня) та вторинні кінцеві точки ефективності були проаналізовані в модифікованій популяції з призначенням лікуванням (mITT) (визначена як усі рандомізовані пацієнти, які отримали принамні 1 інфузію [часткову або повну]) з використанням змішаної моделі аналізу повторних вимірювань (MMRM). Тільки для США об'єм селезінки поєднано зі зміною SRS від вихідного рівня до 52-го тижня і позначено як «комбінована кінцева точка щодо селезінки».</p> <p>Первинні та вторинні кінцеві точки були протестовані з використанням 2-ступеневої стратегії контролю вхідних даних для збереження 5% групової ймовірності помилки. Для тестування 2 первинних кінцевих точок використовувався метод Хохберга. Таким чином, для всіх країн, окрім США, результати дослідження визнаються позитивними, якщо хоча б одна з двох первинних кінцевих точок ефективності є статистично значущою. Тільки для США, де комбінована кінцева точка щодо селезінки вважається первинною кінцевою точкою, компонент зміни SRS від вихідного рівня до 52-го тижня послідовно перевіряється при <math>\alpha=0,15</math> після того, як продемонстровано статистичну значущість показника об'єму селезінки. Таким чином, тільки для США результати дослідження визнаються позитивними, якщо або DL<sub>CO</sub>, або комбінована кінцева точка щодо селезінки є значущою. Коли обидві первинні кінцеві точки досягнуті, вторинні кінцеві точки тестуються за попередньо визначеним порядком тестування.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>У популяції для аналізу безпеки (визначеної аналогічно до mITT) всі ПЯ, що виникли під час лікування (TEAEs), всі TEAEs, потенційно пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, всі TEAEs, що призвели до припинення лікування та/або припинення дослідження, всі TEAEs, що є інфузійними реакціями (IP), всі СПЯ, що виникли під час лікування (у тому числі пов'язані з лікуванням СПЯ), та всі ПЯ з летальним наслідком були узагальнені за фактичними групами лікування. Період спостереження за TEAE визначався як час від першої інфузії досліджуваного лікарського засобу до останнього візиту дослідження або до 30–37 днів після останньої інфузії досліджуваного лікарського засобу, залежно від того, що відбувалося пізніше. Додаткові зведення також були надані з використанням останньої дози, яку пацієнт отримав перед подією, що представляє інтерес.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У цілому демографічні характеристики були добре збалансовані між обома групами. Загалом, було більше жінок (61%), ніж чоловіків (39%). Спостерігався незбалансований розподіл за статтю між групами (50% жінок і 50% чоловіків у групі

	оліпудази альфа та 72 % жінок і 28 % чоловіків у групі плацебо). Середній вік під час рандомізації становив 34,81 року.
20. Результати ефективності	<p><b>Первинні кінцеві точки</b></p> <p>- <u>% прогнозованої DL<sub>CO</sub></u>: первинна кінцева точка ефективності, визначена за відсотковою зміною % прогнозованої DL<sub>CO</sub> від вихідного рівня до 52-го тижня, становила 21,97 % у групі оліпудази альфа та 2,96 % у групі плацебо. Різниця між 2 групами лікування (19,01 %) була статистично значущою після поправки на кратність (<math>p = 0,0004</math>). У періоді ЕТР, на 104-му тижні, середньоквадратичне значення відсоткової зміни від вихідного рівня % прогнозованої DL<sub>CO</sub> покращилося на 28,04 % та 28,49 % у групі плацебо/оліпудаза альфа (<math>n = 10</math>) та групі оліпудаза альфа/оліпудаза альфа (<math>n = 10</math>), відповідно.</p> <p>- <u>Об'єм селезінки MN</u>: середньоквадратичне значення відсоткової зміни об'єму селезінки MN від вихідного рівня до 52-го тижня зменшилося в групі оліпудази альфа (39,45 %) порівняно зі збільшенням у групі плацебо (0,48 %), що призвело до різниці -39,93 %, яка була статистично значущою після поправки на кратність (<math>p &lt; 0,0001</math>). У період ЕТР, на 104-му тижні, середньоквадратичне значення відсоткової зміни об'єму селезінки від вихідного рівня у пацієнтів групи плацебо/оліпудаза альфа (<math>n = 11</math>) зменшилося на 35,93 % та на 46,95 % у групі оліпудаза альфа/оліпудаза альфа (<math>n = 14</math>).</p> <p>- <u>Комбінована кінцева точка щодо селезінки тільки для США</u>: первинна кінцева точка ефективності, визначена за відсотковою зміною об'єму селезінки в MN від вихідного рівня до 52-го тижня, поєднана зі зміною показника SRS від вихідного рівня до 52-го тижня. Зміна показника SRS від вихідного рівня до 52-го тижня становила -7,66 для групи оліпудази альфа, та -9,28 для групи плацебо. Різниця між 2 групами лікування не була статистично значущою після поправки на кратність (<math>p = 0,6364</math>). Таким чином, тільки для США первинна «комбінована кінцева точка ефективності щодо селезінки» не вважається статистично значущою.</p> <p>У період ЕТР середньоквадратичне значення відсоткової зміни показника SRS від вихідного рівня до 104-го тижня у групі плацебо/оліпудаза альфа (<math>n = 16</math>) зменшилося на 10,86, а у групі оліпудаза альфа/оліпудаза альфа (<math>n = 11</math>) зменшення становило 13,47; середня різниця у зменшенні показника SRS між групами лікування становила -2,60.</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки</b></p> <p>Для всіх країн, окрім США, було здійснено послідовне тестування вторинних кінцевих точок.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Такі параметри вважаються статистично значущими після поправки на кратність:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Об'єм печінки</u>: відсоткове зменшення об'єму печінки в MN від вихідного рівня до 52-го тижня становило 28,06 % у групі оліпудази альфа та 1,47 % у групі плацебо. Різниця між 2</li> </ul> </li> </ul>

	<p>групами лікування (-26,60 %) була статистично значущою після поправки на кратність (<math>p &lt; 0,0001</math>). Крім того, у період ЕТР, на 104-му тижні, середньоквадратичне значення відсоткової зміни об'єму печінки від вихідного рівня зменшилося на 30,66 % у пацієнтів групи плацебо/оліпудаза альфа (<math>n = 11</math>) та на 33,42 % у групі оліпудаза альфа/оліпудаза альфа (<math>n = 14</math>), що є подальшим зменшенням відносно зниження на 27,80 %, яке спостерігалось у групі оліпудази альфа на 52-му тижні.</p> <p>- <u>Кількість тромбоцитів</u>: середньоквадратичне значення відсоткової зміни від вихідного рівня до 52-го тижня кількості тромбоцитів до інфузії становило 16,82 % у групі оліпудази альфа та 2,49 % у групі плацебо. Різниця між 2 групами лікування (14,33 %) була статистично значущою після поправки на кратність (<math>p = 0,0185</math>). Крім того, у період ЕТР середньоквадратичне значення відсоткової зміни кількості тромбоцитів до інфузії від вихідного рівня на 104-му тижні становило 21,73 % у групі плацебо/оліпудаза альфа (<math>n = 15</math>) та 24,94 % у групі оліпудаза альфа/оліпудаза альфа (<math>n = 13</math>).</p> <p>- <u>Шкала BFI - пункт 3</u>: різниця змін за даними пункту 3 шкали BFI від початкового рівня до 52-го тижня не була статистично значущою між групами оліпудази альфа та плацебо. Таким чином, подальше тестування вторинних кінцевих точок було припинено.</p> <p>- <u>Інші результати за оцінками пацієнтів (PRO)</u>: не було виявлено достовірної різниці між групами оліпудази альфа та плацебо за даними інших опитувальників PRO (шкала BPI-SF, пункт 3, оцінка симптомів задишки за шкалою FACIT та SRS), що визначали зміни від вихідного рівня до 52-го тижня або у період ЕТР, оскільки всі номінальні р-значення становили <math>&gt; 0,05</math>.</p> <p>Тільки для США: Оскільки показник SRS не був статистично значущим, комбінована кінцева точка щодо селезінки не вважалася статистично значущою. Таким чином, вторинні кінцеві точки не перевірялися на статистичну значущість з урахуванням поправки на кратність; однак номінальні р-значення надані для всіх результатів.</p>
21. Результати безпеки	<p><b>PAR</b></p> <p>У всіх пацієнтів у групах плацебо та оліпудази альфа виникло принаймні 1 ТЕАЕ. Загальна кількість явищ була меншою у групі оліпудази альфа (242) порівняно з групою плацебо (270). Відсоток пацієнтів з ТЕАЕ, пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом, був більшим у групі оліпудази альфа (66,7 %, <math>n = 12</math>) порівняно з групою плацебо (33,3 %, <math>n = 6</math>). Кількість пацієнтів з серйозними ТЕАЕ була подібною між групами плацебо (<math>n = 4</math>) та оліпудази альфа (<math>n = 3</math>). Жодне з серйозних ТЕАЕ не призвело до припинення лікування та не вважалось потенційно пов'язаним із застосуванням оліпудази альфа.</p> <p>Не спостерігалось ТЕАЕ, які б призвели до припинення лікування або виходу з дослідження. Відсоток пацієнтів з ТЕАЕ,</p>



що призвели до переривання досліджуваного лікування, був однаковим в обох групах (по 16,7 %).

Летальні випадки не зареєстровані. Відсоток пацієнтів з визначеними протоколом IP був більшим у групі оліпудази альфа (44,4 %) порівняно з групою плацебо (27,8 %). У одного пацієнта (5,6 %) у групі оліпудази альфа виникло TEAE (одне явище), що відповідало критеріям дозообмежуючої токсичності (DLT1), порівняно з 5 пацієнтами у групі плацебо (4 пацієнти [22,2 %] з 6 явищами, що відповідали DLT2, і 1 пацієнт [5,6 %] з 1 явищем, що відповідало лабораторним критеріям DLT3, але без клінічних симптомів).

Стосовно імуногенності, антитіла до лікарського засобу (ADA), що утворилися під час лікування, спостерігались у 4/18 (22,2 %) пацієнтів, які отримували оліпудазу альфа та в 1/18 (5,6 %) пацієнтів, які отримували плацебо. З них у 2 пацієнтів, які отримували оліпудазу альфа та у 2 пацієнтів, які отримували плацебо, були позитивними результати аналізу *in vitro* на нейтралізуючі антитіла (НАт), спрямовані проти каталітичної активності; однак у жодного з пацієнтів не утворилися НАт, які перешкоджали проникненню ферменту в клітини.

#### **PAP + ETP**

У всіх пацієнтів, які отримували лікування оліпудазою альфа (35 [100 %]), спостерігалось принаймні 1 TEAE і у 24 (68,6 %) пацієнтів спостерігалось принаймні 1 TEAE, потенційно пов'язане із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. Відсоток пацієнтів з TEAE, пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом, був подібним між групою плацебо/оліпудаза альфа та групою оліпудаза альфа/оліпудаза альфа. Загалом, більшість ПЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості, а у 6 (17,1 %) пацієнтів (4 пацієнти у групі плацебо/оліпудаза альфа та 2 пацієнти у групі оліпудаза альфа/оліпудаза альфа) спостерігалось принаймні 1 тяжке TEAE.

У 12 (34,3 %) пацієнтів спостерігалось принаймні 1 СПЯ, а у 1 пацієнта в групі плацебо/оліпудаза альфа спостерігалось СПЯ, пов'язане з досліджуваним лікарським засобом. Не спостерігалось TEAE, яке б призвело до припинення лікування або виходу з дослідження. Загалом у 3 пацієнтів, які отримували лікування оліпудазою альфа, спостерігались TEAE, що призвели до зниження дози.

Спостерігалось 112 визначених протоколом IP, які виникли у 18 (51,4 %) пацієнтів. Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування оліпудазою альфа, 6 (17,1 %) пацієнтів та 1 (2,9 %) пацієнт відповідали критеріям DLT1 та DLT2 відповідно.

Щодо імуногенності, то ADA, що утворилися під час лікування, спостерігались у 13/35 (37,1 %) пацієнтів, які отримували лікування оліпудазою альфа. Частота ADA, що утворилися під час лікування, була подібною між обома групами: 35,3 % (6 з 17 пацієнтів) у групі плацебо/оліпудаза альфа і 38,9 % (7 з 18 пацієнтів) у групі оліпудаза альфа/оліпудаза альфа. Загалом 3

	<p>пацієнти, які продовжували участь у ЕТР, мали позитивний статус НАт, що перешкоджав каталітичній активності ферменту; у всіх він був тимчасовим і спостерігався лише в одній часовій точці. В одного пацієнта був раніше позитивний результат в одній часовій точці під час застосування плацебо, а у 2 пацієнтів виявлялися НАт під час застосування оліпудази альфа. У жодного з пацієнтів не утворилися НАт, які б перешкождали проникненню ферменту в клітини.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><b>Ефективність</b></p> <p>Основною метою цього дослідження фази 2/3 була оцінка ефективності оліпудази альфа при внутрішньовенному введенні 1 раз на 2 тижні протягом 52 тижнів дорослим пацієнтам з дефіцитом ASM шляхом визначення змін інфільтративного захворювання легень за показником DLco та об'єму селезінки (MN). Тільки для США «комбінована кінцева точка щодо селезінки» вищзначалась як об'єм селезінки в поєднанні зі сприйняттям пацієнтом об'єму селезінки за показником SRS.</p> <p>Згідно з протоколом, результати дослідження визнано позитивними, оскільки досягнуто незалежної первинної кінцевої точки DLco. Для всіх країн, окрім США, дослідження також досягло другої первинної кінцевої точки.</p> <p>За даними щодо ефективності продемонстровано клінічну користь, про що свідчать:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• покращення перебігу опосередкованого ASMD інфільтративного захворювання легень, що підтверджується покращенням DLco та інших функціональних параметрів, таких як форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), рентгенологічні зображення та аналізів відповіді на 52-му тижні (попередньо визначених) та 104-му тижні (апостеріорний і аналіз, що включає дані ЕТР, коли пацієнти з групи плацебо отримували оліпудазу альфа впродовж 52 тижнів);</li> <li>• зменшення спленомегалії, супроводжуване збільшенням кількості тромбоцитів, що відображає корекцію гіперспленізму;</li> <li>• зменшення розмірів внутрішніх органів внаслідок виведення сфінгомієліну з селезінки та печінки (підтвердженого гістологічними даними серійних біопсій печінки), а також нормалізація метаболічної функції, про що свідчить поліпшення показників функціональних печінкових проб з розвитком сприятливого ліпідного профілю;</li> <li>• зниження рівня лізо-сфінгомієліну (та покращення інших біомаркерів), що відображає зменшення тягаря захворювання;</li> <li>• послідовне функціональне та клінічне покращення за кількома параметрами, включаючи DLco та об'єм селезінки, візуалізацію легень, параметри фізичної активності, гістопатологічні зміни, біохімічне навантаження сфінгомієліну, гематологічні показники та біомаркери,</li> </ul>

демонструють виражену клінічну користь терапії оліпудазою альфа пацієнтів з ASMD.

Що стосується результатів за оцінкою пацієнтів, то покращення показника SRS було подібним у групах оліпудазу альфа та плацебо, але не відрізнялося між групами лікування. SRS є новим показником симптомів та наслідків, пов'язаних зі спленомегалією у пацієнтів з ASMD. Цей результат за оцінкою пацієнтів був адаптований з дослідження мієлофіброзу для використання в дослідженні ASCEND. Достовірність раніше не оцінювалася в жодному дослідженні за участю пацієнтів з ASMD. Крім того, показник SRS не корелював з об'ємом селезінки на вихідному рівні, а також зміна SRS не корелювала зі зміною розміру селезінки, що свідчить про те, що цей показник не був чутливим до симптомів спленомегалії у пацієнтів з ASMD. Таким чином, симптоми, визначені за показником SRS, не відображали тягар захворювання, визначений за допомогою фізіологічних показників (об'єм селезінки) у дослідженні ASCEND.

Подібна картина спостерігалася і для інших вторинних PRO. Показники шкали FACIT щодо симптомів задишки в основному не були пов'язані з прогнозованою DL<sub>CO</sub> на вихідному рівні. Крім того, шкала FACIT щодо симптомів задишки не була суттєво пов'язана із загальною оцінкою задишки пацієнтом. Це відображає сучасні літературні дані, які не показують певної кореляції між тяжкістю задишки та DL<sub>CO</sub>, а також іншими тестами легеневої функції.

Послідовне покращення декількох клінічних параметрів, включаючи DL<sub>CO</sub> та об'єм селезінки, гістопатологічні зміни, біохімічне навантаження сфінгомієліном, гематологічні показники та біомаркери, демонструє виражену клінічну користь терапії оліпудазою альфа пацієнтів з ASMD.

Лікування оліпудазою альфа на 52-му тижні призвело до статистично значущого покращення показників DL<sub>CO</sub> та об'єму селезінки, з вираженим покращенням (значуще або номінально значуще р-значення) багатьох інших пов'язаних параметрів (всі порівняно з плацебо), що демонструє міцний зв'язок між гістопатологічними змінами, біохімічним навантаженням сфінгомієліном, біомаркерами та клінічними параметрами. Це покращення DL<sub>CO</sub> та зменшення об'єму селезінки, як видається, є стійким у часі.

#### **Безпека**

Профіль безпеки оліпудазу альфа був сприятливим протягом обох фаз цього дослідження. Більшість TEAE були легкого або помірного ступеня тяжкості, як правило, являли собою IP та інфектурні захворювання. Виникнення СПЯ не мало будь-якої закономірності, не зареєстровано летальних випадків або пов'язаного з лікуванням припинення дослідження на момент закінчення збору даних.

Інфузійні реакції були легкого та помірного ступеня тяжкості та легко піддавалися лікуванню протягом обох фаз дослідження.

Дослідники не повідомляли про випадки гострофазових реакцій та CRS серед ІР. Спостерігалася низька частота СПЯ та відсутність СПЯ, пов'язаних із застосуванням оліпудази альфа, протягом РАР та одне СПЯ, пов'язане із застосуванням оліпудази альфа, протягом РАР + ЕТР. Особливі події, такі як ризик кровотечі та інфекції, життєво важливі показники, лабораторні результати, відсутність повідомлень дослідника про гострофазові реакції та CRS, не викликали занепокоєння щодо безпеки. Стосовно імуногенності, ADA під час лікування утворилися у 13/35 (37,1 %) пацієнтів, які отримували лікування оліпудазою альфа протягом РАР + ЕТР. З них у 2 пацієнтів у групі оліпудази альфа/оліпудази альфа були позитивні результати дослідження *in vitro* на НАт, спрямовані проти каталітичної активності, після лікування, однак, лише в одній часовій точці. У жодного з пацієнтів не було виявлено антитіл, які б перешкождали проникненню ферменту в клітини.

Результати цього дослідження свідчать, що профіль безпеки оліпудази альфа є сприятливим у дорослих пацієнтів з ASMD протягом 104 тижнів спостереження на момент закінчення збору даних. Профіль безпеки оліпудази альфа був сприятливим, а профіль користь-ризик – позитивним.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ  
РЕГУЛЯТОРИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

### Clinical Trial Report №03

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	XENPOZYME®
2. Applicant	Sanofi B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Genzyme Ireland Limited, Ireland (batch release site)
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Medicinal product of limited use (orphan product)
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Phase 1, Single-Center, Single-Dose, Dose Escalation Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Adults with Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD). Study Number: SPHINGO00605.
6. Clinical trial phase	Phase 1
7. Period of the clinical trial	From 03 December 2006 to 30 March 2009
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States
9. Number of study participants	Planned: A minimum of 12 and a maximum of 30 eligible patients. Actual: 23 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<b>Primary objective:</b> To evaluate the safety of ascending doses of rhASM administered as a single dose to adults with ASMD. <b>Secondary objectives:</b> To evaluate the single-dose pharmacokinetics (PK) of rhASM. <b>Tertiary Objective:</b> To explore the single-dose pharmacodynamics (PD) of rhASM.
11. Design of the clinical trial	A Phase 1, single-center, single-dose, dose escalation study to evaluate the safety, PK, and PD of rhASM in adults with ASMD.
12. Main inclusion criteria	Signed, informed consent by the patient or legal guardian prior to performing any study-related procedures. 18 to 65 years of age, inclusive. Had $\leq 0.2$ nmol/hr/mg protein acid sphingomyelinase (ASM) activity in peripheral leukocytes, as measured by the reference laboratory. Had a diffusing capacity (DLBCOB) $>30\%$ of the predicted normal value. Had a spleen volume $\geq 2 \times$ normal. Female patients of childbearing potential had a serum pregnancy test negative for $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and agreed to use a reliable birth control method for the duration of the study.

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p><b>Name:</b> Recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM).  <b>Formulation:</b> The study drug was reconstituted with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4 mg/mL. The study drug was further diluted in 0.9% sodium chloride solution to a specific volume based on dose group.  <b>Dose regimen:</b> Single IV dose of 0.03, 0.1, 0.3, 0.6, or 1.0 mg/kg.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None.
15. Concomitant therapy	<p>All patients treated with rhASM (11, 100%) were taking at least one concomitant medication.  The more commonly administered concomitant medications (&gt;60% patients) were tetracosactide (10 patients, 91%), antibiotic for topical use Bacitracin (9 patients, 82%) and benzodiazepine derivatives (7 patients, 64%).</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>There is no efficacy evaluation criteria.  <b>Pharmacokinetics:</b> Single-dose PK parameters evaluated included: maximum observed concentration (<math>C_{max}</math>), dose-corrected <math>C_{max}</math>, time to maximum concentration (<math>T_{max}</math>), area under the concentration curve to infinity (<math>AUC_{B_{0-\infty}}</math>), percentage of <math>AUC_{B_{0-\infty}}</math> extrapolated, terminal half-life (<math>t_{1/2}</math>), mean residence time (MRT), systemic clearance (CL), volume of distribution at steady state (<math>V_{ss}</math>), and volume of distribution (<math>V_z</math>). Patients had blood drawn for PK analysis within 30 min prior to the start of infusion; 15 min after the start of the infusion; at the end of infusion; and at the following time points post-infusion: at 15, 30, and 45 min, and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, and 72 hr post-infusion.  <b>Pharmacodynamics:</b> Sphingomyelin levels were measured in both liver and skin biopsies at screening/baseline and on Day 14. Patients also had blood drawn for measuring sphingomyelin levels in plasma and dried blood spots as follows: prior to the infusion and at the following time points: at 24, 48, and 72 hr post-infusion; and on Days 14 and 28 (or final study visit). Sphingomyelin levels were measured in blood and liver biopsy by tandem mass-spectrometry, and in skin and liver biopsies by histomorphometric analysis.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>All patients were monitored on an in-patient basis for a minimum of 6 hours prior to and 72 hours following a single-dose infusion of rhASM and returned for follow-up assessments on Days 14 and 28.  Safety variables collected in the study included the incidence, relationship to study drug, and severity of treatment-emergent AEs, IARs, changes in physical examination findings, vital signs, continuous heart monitoring by telemetry, electrocardiograms, echocardiogram, oxygen saturation, chest x-ray, abdominal magnetic resonance imaging (MRI), and changes in clinical laboratory values (chemistry, liver function tests [LFTs], hematology, cardiac markers, coagulation studies, fasting lipids, Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody, HIV antibody, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation testing, ASM activity testing, serum biomarkers,</p>

serum pregnancy tests [in female patients of child-bearing potential only], immune response assessments [cytokine levels, anti-rhASM immunoglobulin E (IgE), additional testing for IARs], and urinalysis). Deaths and serious adverse events (SAEs) were also evaluated.

Patients were monitored for a dose-limiting toxicity (DLT). For the purpose of this study, if any of the following criteria were met, the results were considered indicative of possible DLT for rhASM at a given dose: any SAE, any non-hepatic AE of Grade 3 to 5 intensity; any increase in AST, ALT, total bilirubin or alkaline phosphatase (AP)  $> 3\times$  baseline, any increase in total bilirubin or AP  $> 1.5\times$  baseline in the presence of elevated transaminase levels (above normal range), any increase in cytokine levels  $> 10\times$  baseline (reviewed at the end of each dose cohort), any AE that, in the opinion of the Investigator or Sponsor, raised concern regarding the safety of rhASM at the administered dose. The Investigator was responsible for notifying the Institutional Review Board (IRB) and Genzyme Global Patient Safety and Risk Management (GPS&RM, formerly known as Genzyme Pharmacovigilance) in writing when a DLT had been met or when a possible DLT was being evaluated. Any findings of DLT(s), had they occurred, were to be reported to the regulatory authorities by the Sponsor, if appropriate. When a potential DLT was triggered, dosing was temporarily halted and the Data Monitoring Committee (DMC) convened an ad hoc teleconference to review the safety data. Following the data review, the DMC could recommend 1) to continue dose escalation; 2) to stop further dosing until additional patient data was made available; 3) to enroll additional patients at the dose that triggered the DLT; or 4) to terminate the study.

All AEs were to be graded in accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; however, in practice, since most AEs in the study did not fit into this scheme, all AEs were judged mild, moderate, or severe by the Investigator.

**Immune Response Assessments:** Patients had blood drawn for anti-rhASM immunoglobulin G (IgG) levels prior to infusion and on Day 28 (or final study visit). If an infusion-associated reaction (IAR) of any intensity had occurred during the infusion that was suggestive of a hypersensitivity reaction, or was suggestive of cytokine release syndrome, the protocol required additional, specialized follow-up and treatment. Follow-up testing included blood and skin testing, depending on the specific symptoms involved and their severity.

**Biomarkers:** Biomarkers assessed included, but were not limited to: chitotriosidase, CC chemokine ligand 18 (CCL18), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), ferritin, transferrin, iron, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), angiotensin-converting enzyme (ACE), and lysozyme. (NOTE: CRP was detected using the high sensitivity C-reactive protein [hsCRP] test). Patients had blood drawn for assessment of these biomarker levels prior to the infusion and at 24, 48, and 72 hours post-infusion; and on Days 14 and 28 (or final study

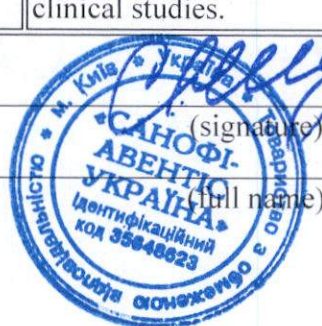
	visit). Cardiac troponin-I and brain natriuretic peptide (BNP) were assessed pre-infusion and at 2, 6, 12, and 24 hours post-infusion.
18. Statistical methods	<p>All data were presented in patient data listings. Data were summarized by rhASM dose cohorts. For continuous variables, descriptive statistics (n, mean, median, standard deviation, minimum, and maximum) were presented. For categorical variables, frequencies and percentages were presented. Graphical displays were presented as appropriate. No inferential testing was performed.</p> <p><b>Safety:</b> Safety analyses were performed on the safety set (all patients who received any amount of study drug). Treatment-emergent AEs were summarized overall, by cohort, intensity, seriousness, and relationship to study drug. In addition, IARs and SAEs were summarized separately. All safety assessments performed at screening/baseline and post-treatment were summarized at screening/baseline and other study time points overall and by cohort. Changes from screening/baseline to study time points in these assessments were also summarized overall and by cohort. Listings of abnormal values were provided.</p> <p><b>Immune Response Assessments:</b> The presence, absence, and titers of anti-rhASM IgG antibody at pre-infusion and at 28 days post-infusion and the routine cytokine levels were presented by dose group. Had an IAR occurred, the associated IgE, serum tryptase, complement activation, and cytokine levels were to be presented in patient listings.</p> <p><b>Pharmacokinetics:</b> Pharmacokinetic analyses were performed in all patients who received any amount of study drug. Individual patients' actual blood sampling times, plasma concentrations of rhASM, and PK parameters were listed, and individuals' plasma concentrations versus time were plotted. Given the small numbers of patients in each cohort, the planned by-cohort summaries were not provided. Pharmacokinetic data were analyzed by non-compartmental methods.</p> <p><b>Pharmacodynamics and Biomarkers:</b> Pharmacodynamic endpoints were assessed in all patients who received study drug. Changes from screening/baseline to final study assessment of sphingomyelin and other biomarker levels in blood and sphingomyelin levels in liver and skin were summarized by cohort.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Eleven adult patients with confirmed ASMD were ultimately treated in this study (6 males and 5 females, all White). Consistent with the study entry criteria, patients ranged in age from 18 to 54 years (mean age of 31 years) at the time of infusion.
20. Efficacy results	Although this protocol was not designed to address an efficacy objective, clinical outcomes were explored post hoc on the basis of variables measured for patient management and safety purposes. The dose-dependent increase of a key sphingomyelin catabolite, ceramide, in plasma following a single IV administration provided the most direct evidence that rhASM was bioactive <i>in vivo</i> . The source of the increased ceramide was unclear (e.g., circulation or tissues), but it occurred in concert with increases in other biomarkers such as total



	<p>bilirubin, hsCRP, and other acute phase reactants. No decrease in plasma sphingomyelin was observed; instead, there was a dose-related trend toward an increase at 48 to 72 hours post-dose, possibly from the release of sphingomyelin due to cellular damage. Sphingomyelin levels in plasma and DBS showed no decrease over time post-treatment. Similarly, there were no dose-related decreases in sphingomyelin levels assayed biochemically in liver or by histomorphometric analysis in liver and skin. In addition, there were no dose-related changes in spleen and liver volumes, and no decreases in serum chitotriosidase and CCL18. Four patients had dose-related decreases in ACE at 24 hours post-infusion, with a rise at 72 hours post-infusion. Four patients had dose-related decreases in lysozyme at 24 hours post-infusion, with a rise at 48 hours post-infusion. One patient showed a dose-dependent decrease across the study duration in TRAP, while the other patient for which TRAP was assessed showed a dose-dependent decrease at 24 hours post-infusion, with a rise at 48 hours post-infusion and another decrease at 72 hours post-infusion.</p> <p>Small mean decreases from baseline were seen in the percentage of predicted DLCO, FEV1, and TLC pulmonary function tests.</p> <p><b>Pharmacokinetics:</b> Given the small sample size, it is difficult to definitively conclude whether the PK of rhASM in patients with ASMD are linear over doses ranging from 0.1 to 1.0 mg/kg. In this study, clearance ranged from 8.91 to 26.38 mL/min, <math>V_z</math> from 6.06 to 19.32 L, and <math>t_{1/2}</math> from 2.76 to 15.96 hours.</p>
21. Safety results	<p>A total of 35 treatment-emergent AEs occurred in 9 patients in this study. There were no deaths, IARs, or related SAEs. The most commonly reported treatment-emergent AEs were increased blood bilirubin and acute phase reaction, the majority of which were judged related to rhASM treatment. The occurrence and number of AEs appeared to increase with dose, particularly increased blood bilirubin and acute phase responses. The majority of the 23 related AEs (17 of 23), including all the acute phase reactions, occurred within 12 to 48 hours post-infusion and ultimately resolved without sequelae. The study identified several biomarkers of safety and in vivo activity, including bilirubin, ceramide, and hsCRP.</p> <p>The Sponsor terminated the study subsequent to the last patient dosed at 1.0 mg/kg because of the finding of elevated blood bilirubin, along with acute phase reaction and constitutional symptoms of nausea, vomiting, pyrexia, fatigue, and/or pain. As in the animal studies, AEs occurred in a roughly dose-dependent fashion, and were consistent with first-dose related toxicity as seen in the acid sphingomyelinase gene knock-out (ASMKO) mouse. However, the specific safety concerns raised by the animal studies – massive elevations in cytokines (i.e., granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF] and interleukin-6 [IL-6]), cardiovascular shock, and death – did not occur in this study. The study found no evidence of cardiovascular instability or adrenal hormone dysfunction.</p>

	<p>Based on the pattern of occurrence of AEs, 0.6 mg/kg was identified as the maximum tolerated starting dose.</p> <p>Overall, the following evidence supported the safety of initial dosing: No related AEs occurred at doses of <math>\leq 0.1</math> mg/kg rhASM (2 cohorts of n=3 patients each). Only 1 SAE, an unrelated event of post-procedural pain following a liver biopsy, occurred in the study. Key biomarkers of safety such as plasma ceramide, total bilirubin, and hsCRP levels normalized for most patients by Day 14. The majority of the related AEs resolved, including the single severe event of elevated blood bilirubin in the patient given the highest dose, 1.0 mg/kg.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>The <i>in vivo</i> activity of rhASM was demonstrated directly by increases in plasma ceramide levels and indirectly by changes in safety biomarkers, which responded in a time-dependent and dose-dependent manner, peaking at 24 to 48 hours after doses of 0.3 mg/kg and higher. Importantly, this trial identified 3 main safety biomarkers – ceramide, bilirubin, and hsCRP – as well as clinical AEs consisting of constitutional symptoms, including pain, nausea, vomiting, fatigue, and/or pain. As in the ASMKO mouse, first-dose toxicity was observed in humans that consisted of a dose-dependent, acute inflammatory reaction. Unlike in the mouse, however, no increase in cytokines was apparent in patients and no cardiovascular instability or adrenal dysfunction were observed. Unique to patients was a predominantly indirect increase in blood bilirubin without accompanying signs of liver damage or hemolysis.</p> <p>The safety and PK of rhASM differ from that of other enzyme replacement therapies (ERTs) in several respects.</p> <p>First, AEs related to rhASM occurred after the first dose, whereas in other ERTs, the AEs generally occur after several doses, often coinciding with antibody formation. Second, the timing of rhASM-related AEs occurred at 12 to 48 hours post-infusion, compared to during or immediately following the infusion for other ERTs. Third, the types of AEs differed – acute phase reaction and increased blood bilirubin for rhASM versus hypersensitivity reactions for other ERTs. Fourth, the <math>t_{1/2}</math> of rhASM was much longer for this ERT than for the <math>t_{1/2}</math> for other ERTs (10-15 hours vs &lt;10 minutes to 4 hours).</p> <p>Based on the Phase 1 study data, the maximum tolerated starting dose for a repeat-dose study is 0.6 mg/kg. No PD or efficacy responses were expected in this single-dose trial, and no dose-responsive improvements were observed. A rhASM regimen that is both efficacious and safe can only be determined via repeat dosing in further clinical studies.</p>

Applicant (Marketing Authorization Holder)



КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
 НІКОЛАЄВА С. Л.

## Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСЕНПОЗИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія (виробник, що відповідає за випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Лікарський засіб обмеженого застосування (препарат-сирота).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове дослідження фази 1 з підвищенням одноразової дози рекомбінантної кислоти сфінгом'єлінази людини (rhASM) за участю пацієнтів з дефіцитом кислоти сфінгом'єлінази (ASMD). Дослідження № SPHINGO00605.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	3 3 грудня 2006 року по 30 березня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: мінімум 12 і максимум 30 пацієнтів, які відповідають критеріям включення. Фактична: 23 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета</b> Оцінити безпеку підвищення доз rhASM при одноразовому введенні дорослим пацієнтам з ASMD. <b>Вторинні цілі</b> Оцінити фармакокінетику (ФК) одноразової дози rhASM. <b>Третинна мета:</b> Дослідити фармакодинаміку (ФД) одноразової дози rhASM.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове дослідження фази 1 з підвищенням одноразової дози для оцінки безпеки, ФК і ФД rhASM при застосуванні пацієнтам з ASMD.
12. Основні критерії включення	Підписана інформована згода пацієнта або його законного представника до проведення будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням. Вік від 18 до 65 років включно. Активність білка кислоти сфінгом'єлінази (ASM) у периферичних лейкоцитах $\leq 0,2$ нмоль/год/мг за результатами вимірювання в референс-лабораторії. Дифузійна здатність (DLBCOB) $> 30$ % прогнозованого нормального значення. Об'єм селезінки $\geq 2$ разів від норми.

	Для пацієнок репродуктивного віку – негативний результат тесту на вагітність з визначенням $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ) у сироватці крові та згода використовувати надійні методи контрацепції протягом усього дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Назва:</u> рекомбінантна сфінгомеліназа людини (rhASM).</p> <p><u>Лікарська форма:</u> досліджуваний препарат відновлювали в 5,1 мл стерильної води для ін'єкцій до отримання концентрації 4,0 мг/мл. Досліджуваний препарат надалі розводили у 0,9 % розчині натрію хлориду до певного об'єму залежно від групи дозування.</p> <p><u>Режим дозування:</u> одноразова доза 0,03, 0,1, 0,3, 0,6 або 1,0 мг/кг внутрішньовенно (в/в).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Усі пацієнти, які отримували лікування rhASM (11, 100 %), приймали принаймні 1 супутній лікарський засіб.</p> <p>Найчастіше (&gt; 60 % пацієнтів) застосовувались супутні препарати: тетракозактид (10 пацієнтів, 91 %), антибіотик для місцевого застосування бацитрацин (9 пацієнтів, 82 %) та похідні бензодіазепіну (7 пацієнтів, 64 %).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії оцінки ефективності не застосовувались у цьому дослідженні.</p> <p><b>Фармакокінетика:</b> оцінювалися такі параметри ФК при введенні одноразової дози: максимальна концентрація, що спостерігається (<math>C_{max}</math>), <math>C_{max}</math>, скоригована за дозою, час до досягнення максимальної концентрації (<math>T_{max}</math>), площа під кривою концентрації до нескінченності (<math>AUC_{0-\infty}</math>), відсоток екстрапольованої <math>AUC_{0-\infty}</math>, кінцевий період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>), середній час утримання препарату (MRT), системний кліренс (CL), об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>) та об'єм розподілу (<math>V_z</math>). У пацієнтів брали кров для аналізу ФК у межах 30 хв до початку інфузії; через 15 хв після початку інфузії; наприкінці інфузії; а також у такі часові точки після інфузії: через 15, 30 і 45 хв та через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48 і 72 год після інфузії.</p> <p><b>Фармакодинаміка:</b> рівні сфінгомеліну вимірювали в біоптатах печінки та шкіри на етапі скринінгу/вихідному рівні та на 14-й день. Також у пацієнтів брали кров для вимірювання рівнів сфінгомеліну в плазмі крові та сухих плямах крові таким чином: перед інфузією та в такі часові точки: через 24, 48 та 72 години після інфузії, а також на 14-й та 28-й день (або під час останнього візиту в рамках дослідження). Рівні сфінгомеліну вимірювали в крові та біоптатах печінки методом тандемної мас-спектрометрії, а в біоптатах шкіри та печінки – методом гістоморфометричного аналізу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти перебували під наглядом у стаціонарі протягом щонайменше 6 годин до та 72 годин після інфузії одноразової

доза rhASM і поверталася для подальшого спостереження на 14-й та 28-й день.

Змінні щодо безпеки, зібрані під час дослідження, включали: частоту побічних явищ, що виникли під час лікування, їхній зв'язок з досліджуваним препаратом та тяжкість, інфузійні реакції (IP), зміни результатів фізикального обстеження, показники життєво важливих функцій, безперервний моніторинг функції серця за допомогою телеметрії, результати електрокардіограми, ехокардіограми, сатурації киснем, рентгенографії грудної клітки, магнітно-резонансної томографії (МРТ) органів черевної порожнини, а також зміни клінічних лабораторних показників (біохімія крові, печінкові проби, загальний аналіз крові, серцеві маркери, коагулограма, ліпіди натще, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С, антитіла до ВІЛ, тест на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ), тест на активність ASM, сироваткові біомаркери, сироваткові тести на вагітність [лише для пацієток репродуктивного віку], оцінка імунної відповіді [рівні цитокінів, імуноглобуліну Е (IgE) проти rhASM, додаткове тестування на IP] і аналіз сечі). Також оцінювали летальні випадки та серйозні побічні явища (СПЯ).

Проводили спостереження пацієнтів щодо дозолімітуючої токсичності (ДЛТ). Для цілей цього дослідження, якщо виконувався будь-який з наступних критеріїв, результати вважалися такими, що свідчать про можливу ДЛТ rhASM при даній дозі: будь-яке СПЯ, будь-яке ПЯ ступеня тяжкості від 3 до 5 не з боку печінки; будь-яке підвищення АСТ, АЛТ, загального білірубіну або лужної фосфатази (ЛФ) > 3 разів вище вихідного рівня, будь-яке підвищення рівнів загального білірубіну або ЛФ > 1,5 разу вище вихідного рівня за наявності підвищених рівнів трансаміназ (вище норми), будь-яке підвищення рівнів цитокінів > 10 разів вище вихідного рівня (перевірене наприкінці дозування в кожній когорті), будь-яке ПЯ, яке, на думку дослідника або спонсора, викликало занепокоєння щодо безпеки застосування rhASM у введених дозі. На дослідника покладалася відповідальність за письмове повідомлення Інституційної наглядової ради (ІНР) та Глобального управління безпекою пацієнтів та ризиками компанії Genzyme (GPS&RM, раніше відомого як Фармаконагляд компанії Genzyme) про виникнення ДЛТ або про оцінку можливої ДЛТ. За необхідності спонсор повинен був повідомляти регуляторні органи про будь-які дані щодо ДЛТ, якщо вони мали місце. У разі виявлення потенційної ДЛТ дозування тимчасово припинялося, а Комітет з моніторингу даних (КМД) скликав спеціальну телеконференцію для розгляду даних з безпеки. За результатами аналізу даних КМД міг рекомендувати: 1) продовжити підвищення дози; 2) припинити подальше дозування до отримання додаткових даних пацієнтів; 3) включити додаткових пацієнтів у групу дози, яка викликала ДЛТ; або 4) припинити дослідження.

	<p>Усі ПЯ повинні були класифікуватися відповідно до Загальноприйнятих термінологічних критеріїв небажаних явищ (СТСАЕ) версії 3.0; однак на практиці, оскільки більшість ПЯ в дослідженні не вкладалися в цю схему, всі ПЯ оцінювалися дослідником як легкі, помірні або тяжкі.</p> <p><b>Оцінка імунної відповіді:</b> у пацієнтів брали кров для визначення рівня імуноглобуліну G (IgG) до rhASM перед інфузією та на 28-й день (або під час останнього візиту в рамках дослідження). У разі виникнення під час інфузії інфузійної реакції (IP) будь-якої інтенсивності, яка свідчила про реакцію гіперчутливості або про синдром вивільнення цитокінів, за протоколом проводилося додаткове спеціалізоване спостереження та лікування. Дослідження під час спостереження включало аналіз крові та шкіри, залежно від конкретних симптомів та їхньої тяжкості.</p> <p><b>Біомаркери:</b> біомаркери, що оцінювалися, включали, але не обмежувалися ними: хітотріозидазу, ліганд хемокіну CC 18 (CCL18), високочутливий С-реактивний білок (hsCRP), феритин, трансферин, залізо, тартрат-резистентну кислоту фосфатазу (TRAP), ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) і лізоцим. (ПРИМІТКА: С-реактивний білок визначали за допомогою аналізу на високочутливий С-реактивний білок [hsCRP]). У пацієнтів брали кров для оцінки рівнів цих біомаркерів перед інфузією та через 24, 48 і 72 години після інфузії, а також на 14-й і 28-й день (або під час останнього візиту в рамках дослідження). Серцевий тропонін-I та мозковий натрійуретичний пептид (BNP) оцінювали до інфузії та через 2, 6, 12 та 24 години після інфузії.</p>
18. Статистичні методи	<p>Усі дані наведені в списках даних пацієнтів. Дані були узагальнені за когортами дозування rhASM. Для безперервних змінних наведені описові статистичні показники (кількість [n], середнє значення, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення). Для категоріальних змінних наведені частота і відсотки. Графічні відображення були представлені за необхідності. Інференційне тестування не проводилося.</p> <p><b>Безпека:</b> аналіз безпеки проводили у вибірці для аналізу безпеки (всі пацієнти, які отримали будь-яку дозу досліджуваного препарату). Побічні явища, що виникли під час лікування, були зведені загалом, за когортою, тяжкістю, серйозністю та зв'язком з досліджуваним препаратом. Крім того, IP та СПЯ узагальнені окремо. Всі оцінки безпеки, проведені на етапі скринінгу/вихідному рівні та після лікування, були узагальнені на етапі скринінгу/вихідному рівні та в інших часових точках дослідження в цілому та за когортами. При визначенні цих оцінок зміни від скринінгу/вихідного рівня до часових точок дослідження також були узагальнені в цілому та за когортами. Надано переліки аномальних значень.</p> <p><b>Аналіз імунної відповіді:</b> наявність, відсутність та титри антитіл класу IgG до rhASM перед інфузією та через 28 днів після інфузії, а також рутинні рівні цитокінів були представлені за</p>

	<p>групами дозування. В разі виникнення IP відповідні рівні IgE, сироваткової триптази, активації комплементу та цитокінів повинні бути представлені в списках пацієнтів.</p> <p><b>Фармакокінетика:</b> фармакокінетичний аналіз проведено із використанням даних усіх пацієнтів, які отримали будь-яку дозу досліджуваного препарату. Для кожного пацієнта було вказано фактичний час забору крові, концентрації rhASM у плазмі крові та параметри ФК, а також побудовано графіки залежності концентрацій у плазмі крові від часу. З огляду на невелику кількість пацієнтів у кожній когорті, заплановані підсумки за когортами не були надані. Фармакокінетичні дані аналізували некомпартментними методами.</p> <p><b>Фармакодинаміка та біомаркери:</b> кінцеві точки фармакодинаміки оцінювали в усіх пацієнтів, які отримали досліджуваний препарат. Зміни від скринінгу/вихідного рівня до заключного визначення рівнів сфінгомеліну та інших біомаркерів у крові, а також рівнів сфінгомеліну в печінці та шкірі були узагальнені за когортами.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Одинадцять дорослих пацієнтів із підтвердженим діагнозом ASMD завершили лікування в цьому дослідженні (6 чоловіків і 5 жінок, усі європеїдної раси). Відповідно до критеріїв включення в дослідження на момент інфузії вік пацієнтів знаходився в діапазоні від 18 до 54 років (середній вік – 31 рік).
20. Результати ефективності	<p>Незважаючи на те, що цей протокол не був розроблений для визначення ефективності, проведено апостеріорний аналіз клінічних результатів на основі змінних щодо ведення пацієнтів і цілей з безпеки. Залежне від дози збільшення вмісту в плазмі крові основного катаболіта сфінгомеліну, кераміду, після одноразового в/в введення забезпечило найбільш прямі докази того, що rhASM є біологічно активним <i>in vivo</i>. Джерело підвищення кераміду було неясним (наприклад, кровообіг або тканини), але це відбувалося разом із підвищенням інших біомаркерів, таких як загальний білірубін, hsCRP та інші реактанти гострої фази. Не спостерігалось зниження рівня сфінгомеліну в плазмі крові; натомість спостерігалася залежна від дози тенденція до збільшення через 48–72 години після введення, можливо, через вивільнення сфінгомеліну внаслідок пошкодження клітин. Рівень сфінгомеліну в плазмі та сухих плямах крові не знизився з часом після лікування. Подібним чином не спостерігалось залежного від дози зниження рівнів сфінгомеліну в печінці при біохімічному аналізі або в печінці та шкірі за результатами гістоморфометричного аналізу. Крім того, не відбулося залежних від дози змін об'єму селезінки та печінки, а також зниження рівня хіготріозідази та CCL18 у сироватці крові. У чотирьох пацієнтів спостерігалось залежне від дози зниження рівня АПФ через 24 години після інфузії з підвищенням через 72 години після інфузії. У чотирьох пацієнтів спостерігалось залежне від дози зниження лізоциму через 24 години після інфузії з підвищенням через 48 годин після</p>

	<p>інфузії. В одного пацієнта протягом усього періоду дослідження спостерігалось залежне від дози зниження TRAP, тоді як в іншого пацієнта, у якого оцінювали TRAP, спостерігалось залежне від дози зниження через 24 години після інфузії з підвищенням через 48 годин після інфузії та ще одним зниженням через 72 години після інфузії.</p> <p>Незначне середнє зниження порівняно з вихідним рівнем спостерігалось у відсотках прогнозованих показників легеневої функції – дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю (DLco), об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) і загальної ємності легень (ЗЄЛ).</p> <p><b>Фармакокінетика:</b> враховуючи невеликий розмір вибірки, важко зробити остаточний висновок, чи є ФК rhASM у пацієнтів з ASMD лінійною в діапазоні доз від 0,1 до 1,0 мг/кг. У цьому дослідженні кліренс коливався від 8,91 до 26,38 мл/хв, <math>V_z</math> – від 6,06 до 19,32 л і <math>t_{1/2}</math> – від 2,76 до 15,96 години.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом у цьому дослідженні спостерігалось 35 ПЯ, що виникли під час лікування, у 9 пацієнтів. Не зареєстровано летальних випадків, IP або пов'язаних з ними СПЯ. Найчастіше повідомлялося про такі ПЯ, що виникли під час лікування, як підвищення рівня білірубину в крові та реакція гострої фази, більшість з яких вважалися пов'язаними з лікуванням rhASM. Виникнення та кількість ПЯ збільшувалися з підвищенням дози, особливо підвищення рівня білірубину в крові та реакції гострої фази. Більшість з 23 пов'язаних ПЯ (17 з 23), включаючи всі реакції гострої фази, виникали в період від 12 до 48 годин після інфузії і зрештою минали без наслідків. У ході дослідження було визначено декілька біомаркерів безпеки та активності <i>in vivo</i>, включаючи білірубін, церамід та hsCRP.</p> <p>Спонсор припинив дослідження після отримання дози 1,0 мг/кг останнім пацієнтом через виявлення підвищеного рівня білірубину в крові, а також реакції гострої фази та системних симптомів, таких як нудота, блювання, пірексія, втома та/або біль. Як і в дослідженнях на тваринах, ПЯ виникали приблизно в дозозалежний спосіб і відповідали токсичності, пов'язаній з першою дозою, як це спостерігалось у мишей, нокаутних за кислотою сфінгомеліназою (ASMKO). Однак, специфічні проблеми з безпеки, які викликали занепокоєння під час досліджень на тваринах – масивне підвищення рівня цитокінів (тобто, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору [Г-КСФ] та інтерлейкіну-6 [ІЛ-6]), серцево-судинний шок та летальний наслідок, – в цьому дослідженні не спостерігалися. У дослідженні не виявлено ознак серцево-судинної нестабільності або гормональної дисфункції надниркових залоз.</p> <p>Виходячи з картини виникнення ПЯ, дозу 0,6 мг/кг було визначено як максимальну переносиму початкову дозу.</p> <p>Загалом, наведені нижче дані підтверджують безпечність початкової дози. При дозах rhASM <math>\leq 0,1</math> мг/кг (2 когорти по 3 пацієнти в кожній) не спостерігалось будь-яких ПЯ. У</p>



	<p>дослідженні виникло лише 1 ПЯ, не пов'язане із застосуванням препарату, а саме біль після процедури біопсії печінки. Ключові біомаркери безпеки, такі як рівні кераміду, загального білірубину та hsCRP у плазмі крові, нормалізувалися у більшості пацієнтів на 14-й день. Більшість ПЯ зникли, включаючи єдине серйозне явище (підвищений рівень білірубину в крові) у пацієнта, який отримував найвищу дозу, 1,0 мг/кг.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Активність rhASM <i>in vivo</i> була продемонстрована безпосередньо підвищенням рівня кераміду в плазмі крові та опосередковано змінами біомаркерів безпеки, які реагували у залежний від часу та дози спосіб, досягаючи піку через 24–48 годин після введення доз 0,3 мг/кг і вище. Важливо, що в цьому дослідженні було визначено 3 основні біомаркери безпеки – керамід, білірубін і високочутливий С-реактивний білок (hsCRP), – а також клінічні ПЯ, що складаються з системних симптомів, включаючи біль, нудоту, блювання, втому та/або біль. Як і у мишей ASMKO, у пацієнтів спостерігалася токсичність першої дози, яка полягала у дозозалежній гострій запальній реакції. Однак, на відміну від мишей, у пацієнтів не спостерігалася підвищення рівня цитокінів, а також не спостерігалася серцево-судинної нестабільності або дисфункції надниркових залоз. Унікальним для пацієнтів було переважно опосередковане підвищення рівня білірубину в крові без супутніх ознак ураження печінки або гемолізу.</p> <p>Безпека та ФК rhASM відрізняються від інших засобів для ферментозамісної терапії (ФЗТ) за кількома аспектами.</p> <p>По-перше, ПЯ, пов'язані з rhASM, виникають після першої дози, тоді як при застосуванні інших засобів для ФЗТ зазвичай ПЯ виникають після декількох доз, часто збігаючись з утворенням антитіл. По-друге, ПЯ, пов'язані з rhASM, виникали через 12–48 годин після інфузії, порівняно з виникненням при застосуванні інших засобів для ФЗТ під час або одразу після інфузії. По-третє, відрізнялися типи ПЯ – реакції гострої фази та підвищення рівня білірубину в крові при застосуванні rhASM на відміну від реакцій гіперчутливості при застосуванні інших засобів для ФЗТ. По-четверте, <math>t_{1/2}</math> rhASM був значно довшим, ніж <math>t_{1/2}</math> інших засобів для ФЗТ (10–15 годин порівняно з періодом від &lt; 10 хвилин до 4 годин).</p> <p>На основі даних дослідження 1 фази максимальна переносима початкова доза для дослідження повторних доз становить 0,6 мг/кг. У цьому дослідженні одноразової дози не очікувалося реакцій з боку ФД або ефективності і не спостерігалася залежного від дози покращення. Режим лікування rhASM, який є одночасно ефективним і безпечним, може бути визначений лише шляхом повторного дозування в подальших клінічних дослідженнях.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.



## Звіт про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСЕНПОЗИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія (виробник, що відповідає за випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Лікарський засіб обмеженого застосування (препарат-сирота).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове дослідження переносимості підвищення дози рекомбінантної кислоти сфінгомієлінази людини (rhASM) пацієнтами з дефіцитом кислоти сфінгомієлінази (ASMD). Дослідження № DF113412.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 березня 2013 року по 10 січня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки, Великобританія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 пацієнтів. Фактична: 5 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета</b> Визначити безпеку та переносимість підвищення дози rhASM до 3,0 мг/кг при внутрішньовенному введенні (в/в) кожні 2 тижні протягом 26 тижнів. <b>Вторинні цілі</b> Оцінити фармакокінетику (ФК) і фармакодинаміку та дослідити ефективність rhASM при внутрішньовенному (в/в) введенні кожні 2 тижні протягом 26 тижнів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове дослідження фази I з повторним введенням зростаючої дози rhASM за участю пацієнтів з ASMD.
12. Основні критерії включення	Дорослі віком від 18 до 65 років включно з ненейропатичною формою ASMD, що характеризується об'ємом селезінки $\geq 6$ -кратним значенню норми (MN), дифузійною здатністю легень за монооксидом вуглецю (DLco) на рівні $> 20\%$ та $\leq 80\%$ від нормального прогнозованого значення та збереженою функцією печінки, що характеризується рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) $\leq 250$ МО/л, загального білірубину $\leq 1,5$ мг/л та показником міжнародного нормалізованого відношення (MHB) $\leq 1,5$ .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рекомбінантна сфінгомієліназа людини (rhASM). Лікарська форма: 20 мг rhASM у вигляді стерильного ліофілізованого порошку відновлювали та розводили стерильною

	<p>водою до концентрації 4,0 мг/мл. Цей розчин розводили 0,9 % розчином натрію хлориду для приготування розчину для ін'єкцій у визначеному об'ємі залежно від бажаної дози rhASM, що має вводитися.</p> <p><u>Шлях введення:</u> внутрішньовенний.</p> <p><u>Режим дозування:</u> індивідуальна схема підвищення дози полягала у введенні rhASM 1 раз на 2 тижні. Після початкової дози 0,1 мг/кг доза підвищувалась до 0,3 мг/кг. Після визначення переносимості 2 послідовних введень дози 0,3 мг/кг пацієнтам продовжували підвищувати дозу до 0,6 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг і, нарешті, до 3,0 мг/кг протягом решти періоду 26-тижневого дослідження.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Усі пацієнти (n = 5, 100 %) приймали принаймні 1 супутній лікарський засіб. .</p> <p>За анатомічним класом, найчастіше призначалися препарати для лікування нервової системи (5 пацієнтів, 100 %). Часто (<math>\geq 60</math> %) призначалися препарати для лікування дихальної системи, органів чуття (по 4 пацієнти [80 %] у кожному анатомічному класі), шлунково-кишкового тракту і метаболізму, крові та кровотворних органів, серцево-судинної системи і шкіри (по 3 пацієнти [60 %] у кожному класі).</p> <p>За класами лікарських засобів, найчастіше призначали анальгетики, психолептики та офтальмологічні препарати (по 4 пацієнти [80 %] у кожному терапевтичному класі).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b> параметри ФК rhASM, які визначали в плазмі крові за допомогою некомпартментного аналізу: <math>C_{max}</math>, площа під кривою залежності концентрації у плазмі від часу від нуля до реального часу (<math>AUC_{last}</math>), AUC, період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>), кліренс (CL) та об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>).</p> <p><b>Фармакодинаміка:</b> визначали такі параметри: концентрація сфінгомієліну в печінці, плазмі крові та сухій плямі крові. Також оцінювали метаболіти сфінгомієліну в плазмі крові та сухій плямі крові.</p> <p><b>Пошукові показники ефективності:</b> параметри, що оцінювалися в дослідженні, включали об'єми селезінки та печінки окремо; результати візуалізації легень та функціональних тестів (форсована життєва ємність легень [ФЖЄЛ], об'єм форсованого видиху за 1 секунду [ОФВ1], загальна ємність легень [ЗЄЛ] та дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю [<math>DL_{CO}</math>]); біомаркери ефективності (такі, підвищення яких спостерігається при ASD, – це сироваткова хітотриозидаза, ліганд хемокіну C-C 18 [CCL18] та ангіотензинперетворювальний фермент [АПФ]); показники стану здоров'я, включаючи такі за Опитувальником оцінки стану здоров'я пацієнтів з хворобою Німанна-Піка типу В, Коротким опитувальником для оцінки втомлюваності, короткою формою Короткого опитувальника для оцінки болю,</p>

	<p>Опитувальником щодо хронічних респіраторних захворювань та короткою формою-36; профіль ліпідів натще (загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності, тригліцериди, аполіпопротеїн В100, аполіпопротеїн А1 та ліпопротеїн [а]).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Критерії оцінки: побічні явища/побічні явища, що виникли під час лікування (TEAE)/потенційно клінічно значущі побічні явища, включаючи інфузійні реакції; стандартні гематологічні та біохімічні показники крові; результати фізикального обстеження; показники життєво важливих функцій; ЕКГ; ехокардіограма з доплерографією; біомаркери, включаючи церамід як біомаркер розпаду сфінгомієліну; аналіз імуногенності; та додаткове тестування на синдром вивільнення цитокінів.</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Безпека:</b> популяція для аналізу безпеки включала всіх пацієнтів, які отримали будь-яку дозу rhASM. Аналіз безпеки проводився на основі даних, зібраних у популяції для аналізу безпеки, та ґрунтувався на аналізі індивідуальних значень, описових статистичних показників та статистичному аналізі. Дані щодо безпеки включали побічні явища (ПЯ), клініко-лабораторні показники, показники життєво важливих функцій, результати електрокардіограми, ехокардіограми з доплерографією та біомаркери безпеки.</p> <p>Побічні явища кодували за MedDRA версії 16.0 та узагальнювали за групою лікування, класом системи органів (КСО) та терміном переважного використання (РТ). Кількість пацієнтів, які повідомили про ПЯ, та окремі явища були узагальнені в такі періоди спостереження: до лікування та під час лікування (TEAE) загалом та протягом наступних інтервалів після інфузії: від 0 до 12 годин, від 12 до 48 годин, від 48 до 72 годин та &gt; 72 годин. Подібним чином, інфузійні реакції (ІР), узагальнювали за дозою, КСО та РТ і включали ті, що виникли під час інфузії та окремо від 3 до 24 годин, від 25 до 72 годин та понад 72 години після інфузії включно.</p> <p>Первинні дані та зміни від вихідних значень клініко-лабораторних показників, показників життєво важливих функцій, результатів електрокардіограми та біомаркерів безпеки (значення, отримані до та протягом 72 годин після інфузії) були узагальнені за часовими точками за допомогою описової статистики.</p> <p>Первинні дані та зміни від вихідного рівня біомаркерів безпеки узагальнювали за допомогою описової статистики на основі значень, отриманих до та протягом 72 годин після інфузії.</p> <p><b>Фармакокінетика:</b> пацієнти, у яких були відсутні значні або критично важливі відхилення від протоколу, пов'язані з введенням rhASM, та які мали достатні та інтерпретовані фармакокінетичні дані, склали популяцію для аналізу фармакокінетики. Нижченаведені фармакокінетичні параметри rhASM були узагальнені за дозою rhASM за допомогою описової статистики: <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{last}</math>, <math>t_{1/2}</math>, CL та <math>V_{ss}</math>.</p>

	<p><b>Фармакодинаміка:</b> пацієнти, у яких були відсутні значні або критично важливі відхилення від протоколу та які мали інтерпретовані фармакодинамічні дані сформували популяцію для аналізу фармакодинаміки. Первинні дані та зміни від вихідних даних щодо сфінгомеліну та метаболітів сфінгомеліну були узагальнені за часовими точками за допомогою описової статистики.</p> <p><b>Пошукові показники ефективності:</b> пацієнти, здатні перенести 2 послідовних введення rhASM дозою 0,3 мг/кг, сформували популяцію для аналізу ефективності.</p> <p>Дані щодо об'єму селезінки та печінки, сформовані з залученням централізованого експерта, який проводив оцінку у сліпому форматі щодо пацієнта та часової точки, були описані як первинні дані та в кратному відношенні до норми (MN) і включали відсоткову зміну від вихідного рівня. Дані були узагальнені за допомогою описової статистики за часовими точками.</p> <p>Рентгенівські знімки грудної клітки та зображення комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР) оцінювалися за ступенем інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ) централізованим експертом, який проводив оцінку у сліпому форматі щодо пацієнта та часової точки. Тяжкість ураження оцінювали як 0 = відсутність ІЗЛ; 1 = легкий ступінь (ураження 1–25 % об'єму легень); 2 = помірний ступінь (ураження 26–50 % об'єму легень); 3 = тяжкий ступінь (ураження 51–100 % об'єму легень). На зображеннях КТВР оцінювали 4 анатомічні рівні ІЗЛ. Первинні дані та зміни від вихідних даних були узагальнені за часовими точками за допомогою описової статистики. Для всіх 4 тестів функції дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1, ЗЄЛ і DL<sub>CO</sub>) прогнозовані значення у відсотках були підсумовані за часовими точками для первинних даних і змін порівняно з вихідними даними.</p> <p>Первинні значення та зміни від вихідних значень наведених нижче параметрів були узагальнені за часовими точками за допомогою описової статистики: активність сироваткової хітотріозидази, CCL18, рівні АПФ та кількісні параметри профілю ліпідів натще.</p> <p>Для кожного пацієнта показники стану здоров'я та зміни від вихідних показників були узагальнені за часовими точками.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До дослідження було включено 3 пацієнтів чоловічої статі та 2 – жіночої статі віком від 23 до 48 років. Усі пацієнти були європеїдної раси, а 1 пацієнт – єврейського походження.
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b> при всіх рівнях доз середні значення <math>t_{1/2z}</math> коливалися від 20,9 до 23,8 години без явного зв'язку між рівнем дози та <math>t_{1/2z}</math>, Cl або <math>V_{ss}</math>. Розраховані значення <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math> і <math>AUC</math> збільшилися в 12,1, 13,2 і 12,3 разу відповідно між першою інфузією rhASM дозою 0,3 мг/кг і першою інфузією rhASM дозою 3,0 мг/кг. Фармакокінетичні параметри rhASM були постійними після кожної інфузії 0,3 мг/кг. Середні значення <math>t_{1/2z}</math> були постійними протягом 3 різних тижнів дослідження після інфузій 3,0 мг/кг із варіабельністю <math>C_{max}</math>, <math>AUC</math>, <math>CL</math> та <math>V_{ss}</math>. Усі значення</p>

концентрації rhASM перед інфузією були нижче кількісних меж, що свідчить про відсутність накопичення при повторних інфузіях rhASM кожні 2 тижні.

**Результати щодо фармакодинаміки:** морфометричні кількісні показники накопичення сфінгомієліну в біоптатах печінки коливалися від 9,75 до 53,84 % поля огляду мікроскопа на вихідному рівні та знизилися до 1,25–9,48 % до 26 тижня, причому в окремих пацієнтів зниження становило від 9 % до 44 % (різниця у відсоткових пунктах). Середні концентрації сфінгомієліну в печінці, виміряні методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PX/МС/МС), знизилися з 2414,8 мкг/мг на вихідному рівні до 968,4 мкг/мг на 26-му тижні, причому в окремих пацієнтів зниження становило від 385 мкг/мг до 2353 мкг/мг. Середні концентрації сфінгомієліну в плазмі крові підвищувалися до максимального значення через 48 годин після кожної інфузії rhASM і знаходилися в межах норми. Протягом усіх тижнів дослідження не спостерігалось відповідних змін ні середніх значень до інфузії, ні збільшення після інфузії.

Профіль середньої концентрації сфінгомієліну в сухій плямі крові був подібним до профілю в плазмі крові, але значення були вище діапазону норми і залишалися такими протягом усіх тижнів дослідження.

Рівень сфінгозин-1-фосфату був вимірюваним у сухій плямі крові. Загалом, найнижчі концентрації сфінгозин-1-фосфату спостерігалися в часових точках перед інфузією із середніми значеннями в діапазоні від 1138,84 нг/мл (тиждень 10) до 2295,48 нг/мл (тиждень 18). Середні концентрації досягали максимуму через 24 години після кожної інфузії rhASM і знижувалися протягом тижнів дослідження. Найбільше та найменше середнє значення накопичення становили 3488,12 нг/мл через 24 години після інфузії на 2-му тижні та 1138,84 нг/мл перед інфузією на 10-му тижні відповідно. Не спостерігалось закономірності щодо індивідуальних значень пацієнтів перед інфузією на тижні 0 порівняно з тижнем 26.

Гістоморфометричний аналіз вмісту сфінгомієліну в печінці виявив середнє зниження від 33,3 % на вихідному рівні до 4,3 % на 26-му тижні, що свідчить про зміну порівняно з вихідним рівнем у 86,6 %. Зменшення індивідуальних значень пацієнтів порівняно з вихідним рівнем знаходилося в діапазоні від 82,39 % до 92,29 %. Виявилось, що від накопичення сфінгомієліну швидше очищаються клітини Купфера, оскільки залишковий сфінгомієлін у біоптатах після лікування пацієнтів із найбільшим навантаженням субстратом на вихідному рівні був найбільш помітним у гепатоцитах.

Значення концентрації сфінгозину були нижчими за межі виявлення аналізу до та після інфузій rhASM протягом усього дослідження. Сфінгозин-1-фосфат був вимірюваним у 4 із 5 пацієнтів до першої інфузії зі значеннями в діапазоні від 0,11 мкг/мл до 0,20 мкг/мл. Значення нерівномірно

підвищувалися після інфузії у 3 із 5 пацієнтів з максимальною зміною 0,14 мкг/мл відносно вихідного рівня. Середні значення концентрації в плазмі крові кераміду, основного продукту метаболізму сфінгомеліну, збільшувалися після всіх інфузій rhASM і зазвичай досягали максимуму через 48 годин після інфузії, що свідчить про біоактивність rhASM. Протягом періоду підвищення дози та повторних інфузій rhASM дозою 3,0 мг/кг концентрації кераміду, виміряні перед інфузією, зменшувалися порівняно зі значеннями, які спостерігалися протягом попередніх тижнів дослідження. Подібним чином, концентрації кераміду, виміряні після інфузії, зменшувалися протягом усього періоду лікування. До 14 тижня концентрації кераміду, виміряні в усіх часових точках відбору проб, знаходилися в межах нормального діапазону від 1,8 до 6,5 мкг/мл.

У всіх пацієнтів визначали помірну спленомегалію на вихідному рівні. До 26 тижня об'єм селезінки зменшився в усіх пацієнтів із середнім значенням зменшення 25,3 % від вихідного рівня. Виражений у MN середній об'єм селезінки зменшився на 29,4 %, зменшившись до 9,1 MN на 26-му тижні з 12,8 MN на вихідному рівні. До 26 тижня об'єм печінки, виражений у MN, зменшився в усіх пацієнтів, а виражений у см<sup>3</sup> зменшився у всіх, крім 1 пацієнта. Подібно до зміни об'єму селезінки, до 26-го тижня середній об'єм печінки в см<sup>3</sup> зменшився порівняно з вихідним рівнем на 17,1 %, що становило зниження на 21,9 % у MN, з 1,7 MN на вихідному рівні до 1,3 MN на 26-му тижні.

Інтерстиціальне захворювання легень, оцінка вузликів у легенях і ретикуло-нодулярні утворення на рентгенограмах та зображеннях КТВР грудної клітки зменшилися на 26-му тижні порівняно з вихідним рівнем. Товщина плеври була нормальною у всіх пацієнтів на вихідному рівні, і не спостерігалось змін на 26-му тижні; також не спостерігалось легеневої консолідації на рентгенограмах грудної клітки на вихідному рівні або на 26-му тижні. На вихідному рівні на всіх зображеннях КТВР виявлено ураження паренхіми легень інтерстиціальним захворюванням легень від легкого до важкого ступеня, при цьому такі ознаки КТВР на всіх 4 анатомічних рівнях виявлено у 2 з 5 пацієнтів. Найбільш і найменш поширеними ознаками були ті, що стосуються інтерстиціального захворювання легень і «матового скла» відповідно. До 26-го тижня рентгенографічна щільність зменшилася за кожною з характеристик інтерстиціального захворювання легень, які спостерігалися на вихідному рівні; у 3 пацієнтів інтерстиціальне захворювання легень, яке спостерігалось на вихідному рівні, більше не виявлялося.

На вихідному рівні оцінки легеневої функції ФЖЄЛ, ОФВ1, ЗЄЛ пацієнтів знаходилися в діапазоні норми і залишалися в межах норми протягом усього дослідження. До 26 тижня відсоток прогнозованого значення DLCO збільшився на 13 % відносно вихідного рівня (з 58 % до 64 % від прогнозованого значення), а

середнє значення збільшилося на 13,1 % відносно вихідного рівня (з 17,07 мл/хв на вихідному рівні до 18,57 мл/хв на 26 тижні).

Пацієнти належали до категорії легкого та помірного ризику виникнення серцево-судинних захворювань, виходячи з профілю ліпідів на вихідному рівні. Більшість параметрів ліпідограми змінилися на 26-му тижні до менш проатерогенного профілю. До 26 тижня в усіх 5 пацієнтів (100 %) були нормальними рівні загального холестерину та ЛПНЩ. Незважаючи на те, що підвищення ЛПВЩ спостерігалось в усіх пацієнтів, лише в 1 пацієнта було досягнуто нормального діапазону до 26 тижня. З 5 пацієнтів із значеннями ЛПДНЩ вище нормального діапазону на вихідному рівні у 3 пацієнтів показники були в межах норми до 26 тижня.

#### **Опитувальники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям**

*Короткий опитувальник для оцінки втомилюваності:* на вихідному рівні ступінь загальної втоми пацієнтів був легким (середнє значення = 3,044, діапазон від 0,44 до 5,78), а на 26 тижні він був меншим (середнє значення = 2,131, діапазон від 0,67 до 5,78).

*Короткий опитувальник для оцінки болю – коротка форма:* на вихідному рівні пацієнти повідомляли про тяжкість болю в діапазоні від відчуття «відсутність болю» (оцінка = 0 в 1 пацієнта) до помірного або сильного «найсильнішого болю» (оцінка = 7, кожна у 2 пацієнтів) із середнім значенням і медіаною показника інтенсивності болю в помірному діапазоні (оцінка = 4,6 і 6 відповідно). На 26-му тижні всі пацієнти відмітили менший «найсильніший біль», а 2 пацієнти повідомили про «відсутність болю» за останні 24 години. Середнє значення та медіана оцінки «найсильнішого болю» належали до категорії легкого ступеня з показником 2,6 і 3 відповідно. Поліпшення на 4 бали та 2 бали оцінки «найсильнішого болю» між 26 тижнем і вихідним рівнем було відмічено у 2 пацієнтів окремо (на вихідному рівні показник 7 [сильний] у кожного та окремо на 26 тижні – 5 [помірний] і [легкий]). На вихідному рівні біль найбільше заважав «отримувати задоволення від життя» (медіана оцінки = 3) і найменше – «нормальній роботі» та «стосункам» (медіана оцінки = 0 для кожного). На 26-му тижні покращення спостерігалися в усіх категоріях, таким чином, що медіана оцінки становила 0 для всіх категорій, за винятком «нормальної роботи», яку неможливо було розрахувати, оскільки множина цих порядкових даних була парним числом.

*Коротка форма-36:* середня оцінка за шкалою фізичного компонента (PCS) на вихідному рівні була дещо нижчою, ніж середнє значення, отримане для загальної популяції США 1998 року (48,14 і 50,00 відповідно), але знаходилася в межах 25-го процентиля. На 26-му тижні середній показник PCS був подібним до показника загальної популяції (50,47 і 50,00 відповідно).

Середня оцінка за показником психічного здоров'я (MCS) на вихідному рівні була нижчою, ніж середнє значення, отримане



	<p>для загальної популяції США 1998 року (45,61 і 50,00 відповідно), але знаходилася в межах 25-го перцентилля. На 26-му тижні середній показник MCS покращився, але був нижчим, ніж у загальній популяції (48,99 і 50,00 відповідно).</p> <p><i>Опитувальник щодо хронічних респіраторних захворювань – самостійно заповнюваний стандартизований (CRQ-SAS):</i> хоча на 26-му тижні за опитувальником щодо хронічних респіраторних захворювань не спостерігалось змін порівняно з вихідними середніми значеннями, покращення принаймні на 1 бал спостерігалось у 4 пацієнтів у кожному з доменів: емоційне функціонування та втома покращилися у 2 пацієнтів кожне; покращення на 1 бал задишки та відчуття контролю симптомів захворювання спостерігалось в 1 пацієнта; втомлюваність зменшилася у 2 пацієнтів.</p>
21. Результати безпеки	<p><i>Побічні явища:</i> у дослідженні не зареєстровано серйозних або тяжких побічних явищ або летальних випадків. Усі 5 пацієнтів повідомили щонайменше про 1 ТЕАЕ, що загалом становило 216 побічних явищ, з яких 107 у 4 пацієнтів дослідники вважали пов'язаними або такими, що можуть бути пов'язаними з лікуванням. Ступінь тяжкості більшості ТЕАЕ був легким (97 %). Найчастіше повідомлялося про такі ТЕАЕ: головний біль (n = 18), артралгія (n = 16), біль у животі (n = 14) та нудота (n = 14).</p> <p>П'ятдесят п'ять (55) явищ, що відповідали 32 випадкам ІР, були зареєстровані у 4 окремих пацієнтів. Ступінь тяжкості більшості (89 %) явищ був легким. Два випадки ІР, що склалися з 6 явищ, були оцінені як помірні. ІР частіше виникали при дозах rhASM <math>\geq 0,6</math> мг/кг (n = 2 при 0,3 мг/кг, n = 12 при 0,6 мг/кг, n = 10 при 1,0 мг/кг, n = 9 при 2,0 мг/кг, n = 22 при 3,0 мг/кг). Найчастіше повідомлялося про такі симптоми ІР: головний біль (14 з 55 явищ), нудота (7 з 55), біль у животі (6 з 55) та скелетно-м'язовий біль (6 з 55). Більшість явищ, пов'язаних з випадками ІР (53 з 55), виникли протягом 72 годин після інфузії; 10 явищ виникли під час інфузії.</p> <p><i>Показники життєво важливих функцій, ЕКГ, ехокардіограма з доплерографією, клінічні лабораторні показники та біомаркери безпеки:</i> не спостерігалось клінічно значущих змін показників життєво важливих функцій, параметрів ЕКГ або ехокардіограми; також не спостерігалось клінічно значущих змін параметрів коагуляції. Транзиторні зміни рівня феритину спостерігалися під час і після інфузії та у зв'язку з реакціями гострої фази; однак середня концентрація феритину загалом знижувалася протягом дослідження (середній рівень феритину на вихідному рівні = 76,6 мкг/л, а на 26-му тижні = 22,8 мкг/л) і не була пов'язана зі зниженням середньої концентрації заліза (середня концентрація заліза на вихідному рівні = 12,5 мкмоль/л, а на 26-му тижні = 14,1 мкмоль/л), а також з незначним зниженням середнього рівня гемоглобіну (середній рівень гемоглобіну на вихідному рівні = 138,3 г/л, а на 26-му тижні = 132,8 г/л), який залишався в межах норми.</p>

	<p>У жодного з 5 пацієнтів не було виявлено антитіл класу IgG до rhASM протягом періоду лікування. Загалом, показники функціональних печінкових проб знижувалися порівняно з вихідними значеннями на фоні лікування rhASM у ході дослідження. Оцінка патології печінки у всіх пацієнтів не виявила ознак гострого запалення на вихідному рівні. Під час біопсії на 26-му тижні у 1 з 5 пацієнтів виявлено поодинокі вогнище лімфоцитарного інфільтрату. У 3 з 5 пацієнтів патологія печінки проявлялася в прогресуванні фіброзу. В 1 пацієнта показник становив 2 бали на вихідному рівні та 3 бали на 26-му тижні; в іншого пацієнта – 3 бали на вихідному рівні та 4 бали на 26-му тижні; а у третього пацієнта у біоптатах на вихідному рівні фіброзу не спостерігалось, а під час біопсії на 26-му тижні був виявлений легкий перипортальний фіброз, що відповідає фіброзу 1 стадії. Однак довжина зразків тканини, відібраних у одного пацієнта на 26-му тижні та в іншого пацієнта як на вихідному рівні, так і на 26-му тижні, була менше 1,5 см, мінімальної довжини, яка рекомендується при оцінюванні фіброзу для мінімізації помилки при взятті зразка.</p> <p>За винятком 2 реакцій гострої фази, що виникли при інфузії rhASM дозами 1,0 і 2,0 мг/кг, не спостерігалось клінічно значущих змін у таких біомаркерах безпеки: білірубін, серцевий тропонін-І, hsCRP і кальцитонін. Підвищення середніх значень ІЛ-6, що спостерігалось з 6-го по 12-й тиждень, було пов'язане з дозами rhASM від 0,6 мг/кг до 2,0 мг/кг і, як правило, збігалось з реакцією гострої фази. Середні концентрації ІЛ-8 зростали з 2-го по 10-й тиждень протягом періоду підвищення дози rhASM. Протягом наступних тижнів, коли більшість пацієнтів отримували 3,0 мг/кг rhASM (тобто на 12-му, 14-му та 26-му тижнях), середні концентрації ІЛ-8 відповідали значенням, виміряним на вихідному рівні.</p> <p>Середні значення концентрації кераміду в плазмі крові збільшувалися після всіх інфузій rhASM і зазвичай досягали максимуму через 48 годин після інфузії. Протягом усього дослідження, включаючи період підвищення дози та період повторних інфузій 3,0 мг/кг rhASM, концентрації кераміду, виміряні перед інфузією, були знижені порівняно зі значеннями, що спостерігалися на попередніх тижнях дослідження. Подібним чином, концентрації кераміду, виміряні після інфузії, також знижувалися протягом усього періоду лікування.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p><b>Безпека</b></p> <p>Режим індивідуального підвищення дози rhASM добре переносився, всі пацієнти отримували максимальну визначену протоколом дозу 3,0 мг/кг і продовжували отримувати цю дозу протягом решти періоду дослідження. У дослідженні не зареєстровано серйозних або тяжких побічних явищ або летальних випадків. Пов'язані з лікуванням ПЯ склалися переважно з ІР, більшість з яких були легкого ступеня тяжкості та зникли без наслідків у всіх пацієнтів. Спостерігалось зниження</p>

середнього рівня феритину протягом дослідження за відсутності будь-яких змін рівня заліза та незначного зниження середнього рівня гемоглобіну. Транзиторне підвищення рівнів ІЛ-6, ІЛ-8 та С-реактивного білка порівняно з показниками на вихідному рівні та перед інфузією спостерігалось під час підвищення дози; максимальні значення були пов'язані з реакціями гострої фази. Рівні цераміду перед інфузіями, як і рівні після інфузій, знижувалися протягом усього дослідження.

#### Фармакокінетика

Середні значення  $t_{1/2z}$  rhASM становили від 20,9 до 23,8 години для всіх доз. Очевидного зв'язку між рівнем дози та значенням  $t_{1/2z}$ , CL або  $V_{ss}$  не спостерігалось, при цьому експозиція збільшувалася майже пропорційно до дози у 12,3 разу в усьому 10-кратному діапазоні від 0,3 до 3,0 мг/кг. При всіх досліджуваних дозах не було виявлено кумуляції при повторних інфузіях rhASM кожні 2 тижні.

#### Фармакодинаміка

Середній рівень сфінгомеліну в печінці знизився з 33,3 % на вихідному рівні до 4,3 % на 26-му тижні за результатами гістоморфометрії та з 2414,8 мкг/мг на вихідному рівні до 968,4 мкг/мг на 26-му тижні за результатами РХ/МС/МС. Рівні сфінгомеліну в плазмі крові досягали максимуму через 48 годин після кожної інфузії rhASM за відсутності відповідних змін значень рівня сфінгомеліну перед інфузією.

#### Пошукові показники ефективності

Позитивна відповідь на лікування rhASM спостерігалася за кількома окремими параметрами ефективності. Вони включали зменшення середнього значення об'ємів селезінки та печінки, відповідно на 25,3 % та 17,1 % (в  $cm^3$ ) та на 29,4 % та 21,9 % (в MN); зменшення показників інфільтративного захворювання легень; збільшення відсотка прогнозованої DLco; позитивні тенденції показників сироваткової хітотриозидази, CCL18 та АПФ; позитивне зміщення у бік менш проатерогенного профілю ліпідів; тенденції до покращення оцінок якості життя за показниками втомлюваності та болю.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

(підпис)

(П.І.Б.)



### Clinical Trial Report №04

1. Name of the medicinal product - (number of registration certificate, if available)	XENPOZYME®
2. Applicant	Sanofi B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Genzyme Ireland Limited, Ireland (batch release site)
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Medicinal product of limited use (orphan product)
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Study Number: DF113412.
6. Clinical trial phase	Phase 1
7. Period of the clinical trial	From 21 March 2013 to 10 January 2014
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA, UK
9. Number of study participants	Planned: 6 patients. Actual: 5 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<b>Primary objective:</b> To determine the safety and tolerability of dose escalation to 3.0 mg/kg of rhASM administered intravenously (IV) every 2 weeks for 26 weeks. <b>Secondary objectives:</b> To assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics and explore the efficacy of rhASM administered IV every 2 weeks for 26 weeks.
11. Design of the clinical trial	Phase 1, open-label, multicenter, repeated, escalating dose study of rhASM in adult patients with ASMD.
12. Main inclusion criteria	Adults aged between 18 and 65 years inclusive, with non-neuronopathic ASMD characterized by spleen volume $\geq 6$ multiples of normal (MN); diffusing capacity of carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ) measured at $>20\%$ and $\leq 80\%$ of the normal, predicted value; and retained liver function, characterized by alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) $\leq 250$ IU/L, total bilirubin $\leq 1.5$ mg/L, and international normalized ratio (INR) $\leq 1.5$ .
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM). <b>Formulation:</b> 20 mg of rhASM as a sterilized lyophilized powder was reconstituted and diluted with sterile water to a 4.0 mg/mL solution. This solution was diluted in 0.9% sodium chloride to prepare the injection solution at a specified volume that was based on the desired rhASM dose to be administered.

	<p><b>Route of administration:</b> intravenous.</p> <p><b>Dose regimen:</b> The intra-patient dose escalation schedule was administration of rhASM once every 2 weeks. An initial dose of 0.1 mg/kg was followed by dose escalation to 0.3 mg/kg. After tolerating 2 consecutive doses of 0.3 mg/kg, patients continued dose escalation to 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, and finally to 3.0 mg/kg for the remaining duration of the 26-week study.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None.
15. Concomitant therapy	<p>All patients (n = 5, 100%) were taking at least one concomitant medication.</p> <p>The most common Anatomic Class prescribed was for Nervous system (5 patients, 100%). Common Anatomic Classes prescribed (<math>\geq 60\%</math>) were for Respiratory system, Sensory organs (4 patients [80%] for each Class), Alimentary tract and metabolism, Blood and blood forming organs, Cardiovascular system, and Dermatologicals (3 patients [60%] for each Class). The most common Therapeutic Classes prescribed were Analgesics, Psycholeptics, and Ophthalmologicals (4 patients [80%] for each Therapeutic Class).</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><b>Pharmacokinetics:</b> Parameters evaluated for rhASM in plasma by non-compartmental analysis were <math>C_{max}</math>, area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the real time (<math>AUC_{last}</math>), AUC, <math>t_{1/2}</math>, CL, and Vss.</p> <p><b>Pharmacodynamics:</b> Parameters evaluated were sphingomyelin concentrations in liver, plasma, and dried blood spot. Sphingomyelin metabolites were evaluated in plasma and dried blood spot as well.</p> <p><b>Exploratory efficacy:</b> Parameters evaluated in the study were spleen and liver volumes, separately; pulmonary imaging and function tests (forced vital capacity [FVC], force expiratory volume in 1 second [FEV1], total lung capacity [TLC], and diffusing capacity of carbon monoxide [DLco]; efficacy biomarkers (those observed to be elevated in ASDM are serum chitotriosidase, chemokine C-C motif ligand 18 [CCL18], and angiotensin-converting enzyme [ACE]); health outcome measures including Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire, Brief Fatigue Inventory, Brief Pain Inventory-Short Form, Chronic Respiratory Disease Questionnaire, and Short Form-36; fasting lipid profile (total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein, triglycerides, apolipoprotein B100, apolipoprotein A1, and lipoprotein [a]).</p>
17. Safety evaluation criteria	The criteria evaluated were adverse events/treatment-emergent adverse events/potentially clinically significant adverse events, including infusion-associated reactions; standard hematology and blood chemistry; physical examinations; vital sign measurements; ECGs; echocardiograms with Doppler; biomarkers including ceramide as a biomarker for sphingomyelin degradation; immunogenicity testing; and additional testing for cytokine release syndrome.

## 18. Statistical methods

**Safety:** The safety population included all patients exposed to any amount of rhASM. The safety analysis was conducted on data collected from the safety population and based on a review of individual values, descriptive statistics, and statistical analysis. Safety data includes adverse events (AEs), clinical laboratory evaluations, vital sign measurements, electrocardiograms, echocardiogram with Doppler, and safety biomarkers.

Adverse events were coded using MedDRA Version 16.0 and summarized by treatment, system organ class (SOC), and preferred term (PT). The number of patients reporting AEs and the individual events were summarized for the following observation periods: pre-treatment and on-treatment (TEAE) overall and during the following intervals post infusion: 0 to 12 hours, 12 to 48 hours, 48 to 72 hours, and >72 hours. Similarly, infusion associated reactions (IARs) were summarized by dose, SOC, and PT and included those that occurred during infusion and, separately, 3 to 24 hours, 25 to 72 hours, and greater than 72 hours after infusion, inclusively.

Raw data and changes from baseline values in measurements of clinical laboratory, vital sign parameters, electrocardiogram results and safety biomarkers (values obtained before and up to 72 hours after infusion) were summarized by timepoint using descriptive statistics.

Raw data and change from baseline in values measured for safety biomarker parameters were summarized using descriptive statistics from values obtained before and up to 72 hours after infusion.

**Pharmacokinetics:** Patients with no major or critical protocol deviations related to rhASM administration and sufficient and interpretable pharmacokinetic data comprise the pharmacokinetic population. The following rhASM pharmacokinetic parameters were summarized by rhASM dose using descriptive statistics:  $C_{max}$ , AUC,  $AUC_{last}$ ,  $t_{1/2}$ , CL, and  $V_{ss}$ .

**Pharmacodynamics:** Patients with no major or critical deviations and with interpretable pharmacodynamic data formed the pharmacodynamic population. Raw and change from baseline data for sphingomyelin and sphingomyelin metabolites were summarized by timepoint using descriptive statistics.

**Exploratory efficacy:** Patients able to tolerate 2 consecutive doses of 0.3 mg/kg rhASM formed the efficacy population.

Spleen and liver volume data generated using a central reader blinded to patient and timepoint were described as raw data and in multiples of normal (MN), and included the percent change from baseline. Data were summarized using descriptive statistics by timepoint.

Chest X-rays and high-resolution computed tomography (HRCT) scans were scored for the degree of interstitial lung disease (ILD) by a central reader who was blinded to patient and timepoint. Severity of involvement was scored as 0 = no ILD; 1 = mild (affecting 1-25% of the lung volume); 2 = moderate (affecting 26-50% of the lung volume); 3 = severe (affecting 51-100% of the lung volume). For HRCT scans, 4 anatomical levels were assessed for ILD. Raw and change from

	<p>baseline data were summarized by timepoint using descriptive statistics. For all 4 pulmonary function tests (FVC, FEV1, TLC, and DLco), percent predicted values were summarized by time point for raw and change from baseline data.</p> <p>Raw and change from baseline values for the following parameters were summarized by time point using descriptive statistics: serum chitotriosidase activity, CCL18, ACE levels, and parameters quantified for the fasting lipid profile.</p> <p>For each patient, scores and change from baseline scores in health outcome measures were summarized by timepoint.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Three male patients and 2 female patients, aged 23 to 48 years old at baseline were enrolled. All patients were Caucasian and 1 patient was of Jewish heritage.
20. Efficacy results	<p><b>Pharmacokinetics:</b> Across all dose levels, mean <math>t_{1/2z}</math> values ranged from 20.9 to 23.8 hours, with no apparent relationship between dose level and <math>t_{1/2z}</math>, Cl, or <math>V_{ss}</math>. Values calculated for <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math>, and <math>AUC</math> increased 12.1-, 13.2-, and 12.3-fold, respectively between the first 0.3 mg/kg rhASM infusion and the first 3.0 mg/kg rhASM infusion. rhASM pharmacokinetic parameters were consistent following each 0.3 mg/kg infusion. Mean <math>t_{1/2z}</math> values were consistent across 3 different study weeks following infusions at 3.0 mg/kg, with variability observed in <math>C_{max}</math>, <math>AUC</math>, <math>CL</math>, and <math>V_{ss}</math>. All pre-infusion rhASM concentrations were below quantitation limits, indicating no accumulation with repeated rhASM infusions administered once every 2 weeks.</p> <p><b>Pharmacodynamic results:</b> Morphometric quantification of sphingomyelin storage in liver biopsies ranged from 9.75 to 53.84% of the microscopic field at baseline and decreased to 1.25 to 9.48% by week 26, with individual patient decreases ranging from 9% to 44% (percentage point difference). Mean liver sphingomyelin concentrations measured using LC/MS/MS decreased from 2414.8 <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math> at baseline to 968.4 <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math> at week 26, with individual patient decreases ranging from 385 <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math> to 2353 <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math>. Mean plasma sphingomyelin concentrations tended to peak 48 hours after each rhASM infusion and were within the normal range. No consistent changes in either mean preinfusion values nor in postinfusion increases were observed across study weeks.</p> <p>The concentration profile of mean dried blood spot sphingomyelin was similar to the plasma profile, but values were above the normal range and remained so across study weeks.</p> <p>Sphingosine-1-phosphate was measurable in dried blood spot. In general, the lowest concentrations of sphingosine-1-phosphate were seen at the preinfusion timepoints with mean values ranging from 1138.84 ng/mL (week 10) to 2295.48 ng/mL (week 18). Mean concentrations peaked 24 hours after each rhASM infusion and attenuated over study weeks. The greatest and least mean accumulations were 3488.12 ng/mL at 24 hours postinfusion at week</p>

2 and 1138.84 ng/mL preinfusion at week 10, respectively. No pattern was observed with individual patient preinfusion values obtained at week 0 compared with week 26.

A histomorphometric analysis of liver sphingomyelin content showed a mean decrease from 33.3% measured at baseline to 4.3% measured at week 26, which is an 86.6% change from baseline. Individual patient reductions from baseline ranged from 82.39% to 92.29%. The sphingomyelin accumulation appeared to clear faster from Kupffer cells as the residual sphingomyelin in posttreatment biopsies from patients with the largest substrate burden at baseline tended to most noticeable in hepatocytes.

Values for sphingosine concentration were less than the detection limits of the assay before and after rhASM infusions throughout the study. Sphingosine-1-phosphate was measurable in 4 out of 5 patients prior to first infusion, with values ranging from 0.11  $\mu\text{g/mL}$  to 0.20  $\mu\text{g/mL}$ . Values increased inconsistently postinfusion in 3 out of 5 patients, with a maximum change of 0.14  $\mu\text{g/mL}$  relative to baseline. Mean values for plasma ceramide, a major sphingomyelin product of metabolism, increased following all rhASM infusions and generally peaked at 48 hours postinfusion, signifying rhASM bioactivity. During the dose escalation period and the repeated 3.0 mg/kg rhASM infusions, ceramide concentrations measured preinfusion were attenuating as compared with values observed during previous study weeks. Similarly, ceramide concentrations measured postinfusion decreased throughout the treatment period. By week 14, ceramide concentrations measured at all sampling times were within the normal range of 1.8 to 6.5  $\mu\text{g/mL}$ .

All patients had moderate splenomegaly at baseline. By week 26, spleen volume had decreased in all patients with a mean reduction of 25.3% from baseline. In terms of MN, mean spleen volume was reduced by 29.4%, having decreased to 9.1 MN at week 26 from 12.8 MN at baseline. By week 26, liver volumes, expressed in MN, had decreased in all patients and, expressed in  $\text{cm}^3$ , had decreased in all but 1 patient. Similar to the change observed with spleen volume, by week 26 mean liver volume in  $\text{cm}^3$  had decreased from baseline by 17.1%, which, from 1.7 MN at baseline to 1.3 MN at week 26, is a 21.9% decrease.

Interstitial lung disease, lung nodular assessment and reticulo-nodular density per chest X-ray and HRCT decreased at week 26 relative to baseline. Pleural thickness was normal for all patients at baseline and no changes were observed at week 26; nor was lung consolidation observed on chest X-rays at baseline or week 26. At baseline, all HRCT scans showed lung parenchyma affected by interstitial lung disease, ranging from mild to severe, with HRCT findings in all 4 anatomic levels of 2 out of 5 patients. The most and least pervasive patterns were those for interstitial lung disease and ground glass, respectively. By week 26, radiographic density had reduced in each of the interstitial lung disease patterns that had been



observed at baseline; in 3 patients, interstitial lung disease observed at baseline was no longer present.

At baseline, patients were within the normal range for pulmonary function assessments FVC, FEV<sub>1</sub>, TLC, and remained within the normal range throughout the study. By week 26, the percent predicted DL<sub>CO</sub> had increased by 13% relative to baseline (from 58% to 64% of predicted) and the mean value increased by 13.1% relative to baseline (from 17.07 at baseline to 18.57 mL/min at week 26).

Patients were in the category of mild to moderate risk for cardiovascular disease based upon baseline lipid profiles. A majority of lipid parameters shifted at week 26 to a less pro-atherogenic profile. By week 26, all 5 patients (100%) had normal total cholesterol and LDL levels. Although increases in HDL were observed in all patients, only 1 patient reached the normal range by week 26. Of the 5 patients with VLDL values above the normal range at baseline; 3 patients were within the normal range by week 26.

#### **Health-related quality of life questionnaires**

*Brief Fatigue Inventory:* At baseline, patients' global fatigue was mild (mean = 3.044, range 0.44 to 5.78) and at week 26, it was milder (mean = 2.131, range 0.67 to 5.78).

*Brief Pain Inventory – Short Form:* At baseline, patients reporting of pain severity ranged from perceiving “no pain” (score = 0 in 1 patient) to moderate to severe “worst pain” (score = 7, in 2 patients each), with mean and median pain severities in the moderate range (score = 4.6 and 6, respectively). At week 26, all patients indicated less “worst pain” and 2 patients indicated “no pain” in last 24 hours. The mean and median “worst pain” scores were in the mild category with scores of 2.6 and 3, respectively. Improvements of 4 points and 2 points in “worst pain” between week 26 and baseline scores were noted in 2 patients, separately (each with baseline score of 7 [severe] and separately week 26 scores of 5 [moderate] and of [mild]). At baseline, pain interfered the most with “enjoyment of life” (median score of 3) and the least with “normal work” and “relationships” (median score = 0 for each). At week 26, improvements were seen in all categories such that the median score was 0 for all categories except “normal work”, which could not be calculated because the set for this ordinal data was of an even number.

*Short Form-36:* The mean score for physical component scale (PCS) at baseline was slightly less than the mean obtained by the 1998 general US population (48.14 and 50.00, respectively), but was within the 25th percentile. At week 26, the mean PCS score was similar to that of the general population (50.47 and 50.00, respectively).

The mean score for mental component summary (MCS) at baseline was less than the mean obtained by the 1998 general US population (45.61 and 50.00, respectively), but was within the 25th percentile. At week 26, the mean MCS score had improved, but was less than the general population (48.99 and 50.00, respectively).

	<p><i>Chronic respiratory disease questionnaire-Self-administered standardized (CRQ-SAS):</i> Although, no changes from baseline mean values were seen at week 26 in the Chronic Respiratory Disease Questionnaire, at least 1 point improvements were observed in 4 patients in each of the domains: Emotional functioning and fatigue were improved in 2 patients each; 1 point improvements in dyspnea and mastery were observed in 1 patient; and fatigue was improved in 2 patients.</p>
21. Safety results	<p><i>Adverse events:</i> No serious or severe adverse events or deaths were reported in the study. All 5 patients reported at least 1 TEAE for a total of 216 adverse events, of which 107 in 4 patients were considered related or possibly related to treatment by the investigators. The majority of TEAEs were mild (97%). Headache (n = 18), arthralgia (n = 16), abdominal pain (n = 14), and nausea (n = 14) were the most commonly reported TEAEs.</p> <p>Fifty-five (55) events consistent with 32 IAR cases were reported in 4 unique patients. The majority (89%) of events were mild. Two IAR cases consisting of 6 events were graded as moderate. IARs occurred more often with rhASM doses <math>\geq 0.6</math> mg/kg (n = 2 at 0.3 mg/kg, n = 12 at 0.6 mg/kg, n = 10 at 1.0 mg/kg, n = 9 at 2.0 mg/kg, n = 22 at 3.0 mg/kg). The most commonly reported IAR symptoms included headache (14 out of 55 events), nausea (7 out of 55 events), abdominal pain (6 out of 55 events), and musculoskeletal pain (6 out of 55 events). The majority of events related to IAR cases (53 out of 55) occurred within 72 hours of infusion; 10 events occurred during the infusion.</p> <p><i>Vitals, ECG, echocardiogram with Doppler, clinical laboratory, and safety biomarkers:</i> Clinically significant changes were not observed in vital signs, ECG, or echocardiogram parameters; nor were clinically significant changes observed in coagulation parameters. Transient changes in ferritin were observed during and after infusion and in the context of acute phase responses; however, mean ferritin concentration decreased overall during the study (mean ferritin measured at baseline = 76.6 <math>\mu\text{g/L}</math> and at week 26 = 22.8 <math>\mu\text{g/L}</math>) and was not associated with reduction in mean iron concentrations (mean iron measured at baseline = 12.5 <math>\mu\text{mol/L}</math> and at week 26 = 14.1 <math>\mu\text{mol/L}</math>); nor with minor reduction in mean hemoglobin (mean hemoglobin measured at baseline = 138.3 g/L and at week 26 = 132.8 g/L), which remained within the normal range.</p> <p>None of the 5 patients developed IgG antibodies to rhASM during the treatment period. Overall, values for liver function tests trended downward from baseline values with rhASM treatment as the study progressed. Liver pathology assessments in all patients showed no findings consistent with acute inflammation at baseline. At the week 26 biopsy, a single focus of lymphocytic infiltrate was observed in 1 out of 5 patients. In 3 out of the 5 patients, liver pathology indicated progression in fibrosis. One patient scored 2 at baseline and 3 at week 26; another patient scored 3 at baseline and 4 at week 26; and for the</p>

	<p>third patient, no fibrosis was observed on the baseline biopsy and mild, periportal fibrosis consistent with stage 1 fibrosis, was noted at the week 26 biopsy; however, the lengths of the tissue specimens collected from one patient at week 26 and from another patient at both baseline and week 26 were less than the 1.5 cm minimum length that is recommended for fibrosis scoring to minimize sampling error.</p> <p>Except for 2 acute phase responses that occurred with infusions at 1.0 and 2.0 mg/kg rhASM, no clinically significant changes were observed in the following safety biomarkers: bilirubin, cardiac troponin-I, hsCRP, and calcitonin. Increases in mean IL-6 values observed during week 6 through week 12 were associated with the 0.6 mg/kg through 2.0 mg/kg rhASM doses and tended to be concurrent with acute phase responses. Mean IL-8 concentrations increased weeks 2 through week 10, during the rhASM dose escalation period. During subsequent weeks when the majority of patients were receiving 3.0 mg/kg rhASM (ie, week 12, 14, and 26), mean IL-8 concentrations were consistent with the value measured at baseline.</p> <p>Mean plasma ceramide values increased following all rhASM infusions and generally peaked at 48 hours post-infusion. Throughout the entire study, including the dose escalation period and during repeat 3.0 mg/kg rhASM infusions, ceramide concentrations measured pre-infusion were attenuated compared to values observed at previous study weeks. Similarly, ceramide concentrations measured post-infusion decreased throughout the treatment period as well.</p>
22. Conclusion	<p><b>Safety:</b> The rhASM intra-patient dose escalation regimen was well tolerated, with all patients receiving the maximum dose of 3.0 mg/kg indicated per protocol, and remaining at that dose for the remainder of the study. No serious or severe adverse events or deaths were reported in the study. Related AEs consisted predominantly of IARs, the majority of which were mild in severity with all patients recovering without sequelae. Mean ferritin levels were observed to decrease over the duration of the study, in the absence of any changes in iron and a minor decrease in mean hemoglobin. Transient elevations from baseline and from pre-infusion levels were observed in IL-6, IL-8, and CRP during dose escalation; peaks were associated with acute phase responses. Preinfusion ceramide levels as well as postinfusion ceramide levels decreased throughout the study.</p> <p><b>Pharmacokinetics:</b> Mean rhASM <math>t_{1/2z}</math> values ranged from 20.9 to 23.8 hours across all doses. There was no apparent relationship between dose level and <math>t_{1/2z}</math>, Cl, or <math>V_{ss}</math>, with exposure increasing in a close to dose-proportional manner by 12.3-fold over the entire 10-fold range of 0.3 to 3.0 mg/kg. Across all doses evaluated, no accumulation was apparent with repeated rhASM infusions once every 2 weeks.</p> <p><b>Pharmacodynamics:</b> Mean liver sphingomyelin levels decreased from 33.3% at baseline to 4.3% at week 26 using histomorphometry, and from 2414.8 <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math> at baseline to 968.4 <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math> at week 26 using LC/MS/MS. Plasma sphingomyelin levels tended to peak 48 hours</p>

	<p>following each rhASM infusion, with no consistent changes in pre-infusion sphingomyelin values.</p> <p><b>Exploratory efficacy:</b> A positive response to treatment with rhASM was observed in several individual efficacy parameters. This included mean decreases in spleen and liver volumes, respectively, by 25.3% and 17.1% (in cm<sup>3</sup>) and by 29.4% and 21.9% (in MN); decreased infiltrative lung disease scores; increased percent predicted DLco; positive trends in serum chitotriosidase, CCL18, and ACE; a positive shift towards a less pro-atherogenic lipid profile; and trends for improvement in quality of life assessments for fatigue and pain.</p>
--	--

Applicant (Marketing Authorization Holder)



*[Handwritten Signature]*  
\_\_\_\_\_  
(signature)

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



### Clinical Trial Report №05

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	XENPOZYME®
2. Applicant	Sanofi B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Genzyme Ireland Limited, Ireland (batch release site)
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Medicinal product of limited use (orphan product)
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency. Study Number: LTS13632.
6. Clinical trial phase	Phase 2
7. Period of the clinical trial	From 04 December 2013 to 01 March 2021
8. Countries where the clinical trial was conducted	Brazil, France, Germany, Italy, United Kingdom, Belgium, and the United States
9. Number of study participants	Planned: 25 patients. Actual: 25 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<b>Primary objective:</b> To obtain data regarding the safety of olipudase alfa in patients with ASMD who were exposed to long term treatment with olipudase alfa. <b>Secondary objectives:</b> To obtain data regarding the efficacy of olipudase alfa and to characterize olipudase alfa pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) following long term administration.
11. Design of the clinical trial	Multinational, multicenter, nonrandomized, open label, long term treatment study of patients who previously participated in a study with olipudase alfa (DFI13412 or DFI13803-Peds study).
12. Main inclusion criteria	The patient completed the treatment period of a previous study of olipudase alfa (adult study DFI13412 and pediatric study DFI13803) with an acceptable individual safety profile in the opinion of the investigator and sponsor. The patient has no new condition or worsening of an existing condition which in the opinion of the investigator which would preclude the enrollment of patients or interfere with the patient participating or completing the study. In the opinion of the investigator, the patient is able to adhere to the requirements of the study.

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p><u>Name:</u> olipudase alfa.</p> <p><u>Formulation:</u> Olipudase alfa is a sterile, non-pyrogenic white to off-white lyophilized cake supplied in single use, 20 cc Type 1 glass vials. Each vial contained 20 mg of extractable olipudase alfa.</p> <p>The study drug was reconstituted with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4.0 mg/mL olipudase alfa, which was further diluted in 0.9% sodium chloride solution to a specific volume based on dose and body and weight.</p> <p><u>Route of administration:</u> Intravenous.</p> <p><u>Dose regimen:</u> Patients received an IV infusion of olipudase alfa every 2 weeks.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None.
15. Concomitant therapy	<p>Patients using olipudase alfa, were prohibited from using medications that may decrease olipudase alfa activity (eg, chlorpromazine, tricyclic anti-depressants, cationic amphiphilic antihistamines). No protocol defined prohibited medication was identified during the study until cutoff date.</p> <p>Certain medications and herbal supplements can be hepatotoxic or can cause or prolong bleeding, and should not have been taken within 10 days before and 3 days after the biopsy procedure (only patients who previously participated in the DF113412 study). Five instances were identified for 3 adult patients. All the medications were used in low therapeutic doses.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Efficacy:</u> The following efficacy parameters were assessed: spleen volume and liver volume in multiple of normal (MN), as measured by abdominal MRI, infiltrative lung disease scoring as measured by high resolution computed tomography (HRCT) and by chest X-ray, pulmonary function testing, cycle ergometry, physician's global assessment, hematology (platelet counts, hemoglobin), fasting lipids (including lipoproteins of interest), efficacy biomarkers [chitotriosidase, chemokine (CC-motif) ligand 18 (CCL18), and angiotensin-converting enzyme (ACE)], bone disease assessments (bone marrow burden, dual-energy X-ray absorption [DXA] parameters), bone biomarkers (serum bone specific alkaline phosphatase and C-telopeptide levels), bone age by hand X-ray, tanner staging, Height Z-score, and patient reported outcomes questionnaires.</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u> The following PK parameters were calculated from olipudase alfa plasma concentrations using non-compartmental methods: maximum plasma concentration (<math>C_{max}</math>), time to reach <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration (<math>AUC_{last}</math>), area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the dosing interval (<math>AUC_{0-\tau}</math>), total body clearance (CL),</p>

	<p>terminal elimination half-life (<math>t_{1/2z}</math>), concentration at end of infusion (<math>C_{\text{eoi}}</math>), and volume of distribution at steady state (<math>V_{\text{ss}}</math>).</p> <p>As part of the development lifecycle, process changes and optimization were implemented to the olipudase alfa manufacturing process. In this study, Process B, Process C(48), and Process C(32) were used. PK testing were to only occur yearly for the first 5 years and upon the introduction of Process C(48) or Process C(32) at any time during the study. If a manufacturing scale change occurred, serial blood samples for PK were collected at all of the same time points with the last infusion of olipudase alfa produced at the original scale and with the first infusion of olipudase alfa produced at the new scale. For introduction of Investigational Medicinal Product from an updated manufacturing process, PK sample collection only took place at the second infusion under the new manufacturing process update.</p> <p><u>Pharmacodynamics:</u> Sphingomyelin and sphingomyelin metabolites levels including, but not limited to, ceramide and lyso-sphingomyelin were evaluated in plasma and/or dried blood spots (DBS). For adult patient only, sphingomyelin in liver tissue (liver biopsy) was assessed.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Adverse Events (AEs), adverse event of special Interest (AESI), treatment-emergent adverse events (TEAEs), including infusion-associated reactions (IARs), physical examinations, neurological examinations, clinical laboratory evaluations, vital sign measurements, electrocardiograms (ECGs), safety biomarkers, doppler echocardiography, liver ultrasound doppler, and immune response assessments were evaluated.</p>
18. Statistical methods	<p><u>Analysis of efficacy variables:</u> All efficacy analyses to assess changes in organomegaly (spleen and liver), infiltrative lung disease, pulmonary function, cycle ergometry endpoints, physician's global assessment, hemoglobin/platelet, efficacy biomarkers, lipid profile, bone biomarkers, health outcome questionnaires, were performed using the safety population.</p> <p>Additional endpoints for pediatric patients included: linear growth (Height z-score), bone age, and tanner staging. Baseline for most efficacy parameters was defined as the last non-missing value before the first infusion in the original study. Selected efficacy measures were analyzed with analysis of covariance adjusting for baseline.</p> <p><u>Safety Analysis:</u> Adverse events continuing from the original study into this extension study were identified, and reported as one AE avoiding duplication of the same AE in two databases. Adverse event summaries included the number of events, number, and percentage of patients experiencing an adverse event. The denominator for computation of percentages is the safety population. Sorting order followed the internationally agreed MedDRA system organ class (SOC) order, and further by decreasing number of events overall in preferred terms (PTs) within SOCs. Unless specified otherwise, the</p>

	<p>displays included the original study data along with data collected in this study. The AEs were classified into treatment-emergent adverse events (TEAEs): AEs that started during the on-treatment period – either in this study or in the original study.</p> <p><u>Pharmacokinetic analysis:</u> The pharmacokinetic analysis was conducted on the pharmacokinetic population. PK parameters of olipudase alfa were summarized using descriptive statistics for each PK visit by Process and age groups.</p> <p><u>Analysis of pharmacodynamic variables:</u> Pharmacodynamic endpoints were analyzed using pharmacodynamics population (patients who had at least 1 infusion of study medication and had at least 1 evaluable PD data measurement available postbaseline). Observed and change from baseline values were summarized at scheduled visits. Summary plots over time for preinfusion values were provided.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Mean age in years at screening was 32.0 in adult patients and 7.6 in pediatric patients. Majority of patients were categorized as White (100% of adults and 85% of pediatric populations). The ratio of male to female patients was ~ 1:1. Patients who completed the DF113412 (adult study) had a mean age at ASMD diagnosis of 6.96 years and patients who completed DF113803 Peds had a mean age at ASMD diagnosis of 2.48 years.</p>
20. Efficacy results	<p>Efficacy was a secondary objective in this long-term extension study. These efficacy parameters summary represent the data from patients in the original (DF113412 [N = 5 adults] and DF113803 Peds [N = 20 pediatric patients]) studies, combined with data from the same patients who were subsequently enrolled in the long term study (LTS13632) at the time of the data cut-off.</p> <p>Month 78 in adult patients and Month 48 in pediatric patients were the timepoints used for most efficacy analyses, as these timepoints had enough data to make a meaningful conclusion.</p> <p>These adult and pediatric patients, who received long-term treatment with olipudase alfa, demonstrated sustained, and durable benefit, with improvement in most efficacy measures. These treatment responses were observed as early as Month 6 during the original study and were maintained in the long-term extension study.</p> <p>The totality of the efficacy data showed that this clinically relevant benefit was continuously maintained over time as evidenced by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduction of splenomegaly, accompanied by increased platelet count, reflecting correction of hypersplenism in both populations.</li> <li>• Regression of visceral organ size and normalization of metabolic function, as evidenced by improvement in liver function tests with development of a favorable lipid profile in both populations.</li> <li>• ASMD mediated interstitial lung disease improvement over time suggested by improvement in pulmonary function tests and pulmonary</li> </ul>



imaging scores in both populations. More severe patients seemed to benefit more from treatment.

- Sustained increase of percent predicted DLco in both adult and pediatric study populations.

- Varying degrees of improvement in other pulmonary function tests (FVC, FEV1 and TLC).

- Interstitial lung disease score (by HRCT and X-ray) and ground glass appearance (by HRCT) improved over time in both populations.

- Some pediatric growth parameters showed sustained improvement over time:

- Height Z-score showed sustained improvement which started in the original study and continued in the long-term extension.

- The difference between hand X-ray measured bone age and actual age was getting closer with significant increase of bone age.

- Improvement in efficacy biomarkers (CCL-18, chitotriosidase and ACE) over time in both adult and pediatric populations.

- Improvement in bone biomarkers from baseline was observed and more evident in pediatric than in adult population. However, there was no remarkable change from baseline in bone marrow burden (BMB) or in bone mineral density (BMD).

- Variable degree of improvement was observed in physician global assessment clinical status (numeric value) and reported daily activities in both adult and pediatric populations. Patients from both populations reported increase in the categories of "mild improvement" and "moderate improvement" over time.

- Cycle ergometry parameters show varying degrees of improvement in both populations.

Pharmacokinetic results: Following administration of the maintenance dose of 3.0 mg/kg with the same Process product in the LTS13632 study, both adult and pediatric patients had similar olipudase alfa plasma exposures compared to those observed in the original studies (DFI13412 and DFI13803 Peds). After the patients switched from Process B to Process C(48) and also from Process C(48) to C(32), olipudase alfa exposures appeared to be slightly higher in both adult and pediatric patients. The results from adult patients should be interpreted with caution due to small sample size. In pediatric patients, slightly higher exposures observed with the Process switch are not considered to be clinically relevant. In addition, there were no apparent effects of ADA on the exposure of olipudase alfa in both adult and pediatric patients.

Pharmacodynamic results: Sustained reductions in mean plasma ceramide and lyso-sphingomyelin levels were observed throughout the study in both adult and pediatric populations, reflecting decreased disease burden. Sphingomyelin load in Liver Biopsies decreased over time.

	<p><u>Patient Reported Outcomes results:</u> In pediatric patients, nominally significant improvements in multidimensional fatigue, present pain and general core total – related quality of life were observed, as measured by the PedsQL questionnaire, but not all of the follow-up intervals. In adult patients, there were no significant reductions in fatigue, pain or dyspnea at Month 78. The small sample size (N = 5 adult and N = 18 pediatric patients) of which a subset of patients completed the follow up for the PRO data in the LTS period and lack of comparator arm made the results generally difficult to interpret.</p> <p><u>For manufacturing process comparison in pediatric patients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For comparison of spleen volume and platelets for Process B to Process C(48), treatment effects were observed in both groups of patients and were similar.</li> <li>• For comparison of spleen volume for Process C(48) to Process C(32), treatment effects were observed in both groups of patients and were similar, 6 months after the first pediatric patient switched to Process C(32).</li> <li>• For comparison of platelet count for Process C(48) to Process C(32), approximately 9 months after the first patient switched to Process C(32), the increase in mean percent predicted platelet count was slightly higher for patients who were ever exposed to Process C(32) compared to patients who were never exposed to Process C(32), with overlap of the plus and minus 1 standard deviation.</li> </ul>
21. Safety results	<p>This safety summary represents the safety data from patients in the original (DFI13412 [N = 5 adults] and DFI13803 Peds [N =20 pediatric patients]) studies, combined with safety data from the same patients while participating in the long term study (LTS13632) at the time of the data cut-off. The mean duration of olipudase alfa exposure was 403 weeks in adults (range 399–406 weeks) and 216 weeks (range 131–299 weeks) in pediatric patients.</p> <p>Cumulatively, all patients reported at least 1 TEAE, which were mostly mild or moderate. There were 10 patients who experienced a treatment-emergent SAE, including 4 pediatric patients who experienced a treatment-related SAE. There were no TEAEs leading to discontinuation from the study, and there were no deaths. No patient who received at-home infusions experienced an SAE in that setting. Protocol-defined IARs occurred in 17 patients (68.0%), including 1 patient with anaphylactic reaction. There were 14 patients who developed low-to-medium titer ADA post-treatment. Among the ADA positive cases, no patients tested positive for NAb that interfered with enzyme uptake into cells and 7 patients (2 adults and 5 pediatric) tested transiently or intermittently positive for inhibition of enzyme catalytic activity. The clinical relevance of NAb positivity in these in vitro assay is not known.</p>

	<p>Olipudase alfa showed a favorable long-term safety profile and was well tolerated in patients in the LTS13632 study, including those receiving olipudase alfa infusions in the at-home setting.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>Long-term safety data for a maximum observation period of &gt;7 years for adult and &gt;5 years for the pediatric population (patients who completed the original study later have a correspondingly shorter duration in this study), demonstrated that treatment with olipudase alfa was well-tolerated without any permanent study discontinuations by the time of the data cutoff.</p> <p>No new safety concerns emerged.</p> <p>Olipudase alfa infusion in the at-home setting appeared to be well-tolerated by patients selected by the Investigator for this treatment option. Based on these data, it appears that olipudase alfa infusion by a qualified health care professional at home is a reasonable option for physicians to consider for patients who have demonstrated a tolerability of the maximum maintenance dose in the at-site (ie, clinical) setting.</p> <p>Finally, long-term treatment showed sustained and durable benefit, with improvement in most efficacy measures in the adult and pediatric populations.</p> <p>Overall, based on these data, the benefit:risk profile of olipudase alfa in long term use remains positive.</p>

Applicant (Marketing Authorization Holder)



(signature)

(full name)

*[Handwritten signature]*

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

## Звіт про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСЕНПОЗИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія (виробник, що відповідає за випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Лікарський засіб обмеженого застосування (препарат-сирота).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Довготривале дослідження для оцінки безперервної безпеки та ефективності застосування оліпудази альфа пацієнтам із дефіцитом кислоти сфінгомелінази (ASMD). Дослідження № LTS13632.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	3 4 грудня 2013 року по 1 березня 2021 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бразилія, Франція, Німеччина, Італія, Великобританія, Бельгія та Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 25 пацієнтів. Фактична: 25 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета</b> Отримати дані щодо безпеки застосування оліпудази альфа пацієнтам з ASMD, які піддавалися тривалому лікуванню оліпудазою альфа. <b>Вторинні цілі</b> Отримати дані щодо ефективності оліпудази альфа та охарактеризувати фармакодинаміку (ФД) і фармакокінетику (ФК) оліпудази альфа після тривалого застосування.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатонаціональне багатоцентрове нерандомізоване відкрите довготривале дослідження лікування пацієнтів, які раніше брали участь у дослідженні оліпудази альфа (дослідження DFI13412 або DFI13803-Peds).
12. Основні критерії включення	Пацієнт завершив лікування у попередньому дослідженні оліпудази альфа (дослідження DFI13412 за участю дорослих та дослідження DFI13803 за участю дітей) з прийнятним, на думку дослідника та спонсора, індивідуальним профілем безпеки. Пацієнт не має нових захворювань або погіршення наявних захворювань, які, на думку дослідника, перешкоджали б включенню пацієнтів або заважали б пацієнту брати участь у дослідженні або завершити його. На думку дослідника, пацієнт здатний дотримуватися вимог дослідження.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Назва:</u> оліпудаза альфа.</p> <p><u>Лікарська форма:</u> Оліпудаза альфа являє собою стерильну непірогенну ліофілізовану масу білого або майже білого кольору, що постачається в одноразових флаконах об'ємом 20 см<sup>3</sup> зі скла типу 1. Кожен флакон містить 20 мг оліпудази альфа, що екстрагується.</p> <p>Досліджуваний препарат відновлювали в 5,1 мл стерильної води для ін'єкцій для отримання концентрації 4,0 мг/мл та надалі розводили у 0,9 % розчині натрію хлориду до певного об'єму залежно від дозування та маси тіла.</p> <p><u>Шлях введення:</u> внутрішньовенний (в/в).</p> <p><u>Режим дозування:</u> пацієнти отримували в/в інфузію оліпудази альфа кожні 2 тижні.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Пацієнтам, які застосовували оліпудазу альфа, заборонялося приймати препарати, що можуть знижувати активність оліпудази альфа (наприклад, хлорпромазин, трициклічні антидепресанти, катіонні амфіфільні антигістамінні препарати). Під час дослідження не виявлено випадків застосування заборонених протоколом лікарських засобів до дати завершення збору даних.</p> <p>Певні лікарські засоби та рослинні препарати можуть бути гепатотоксичними або можуть спричинити кровотечу чи подовжити її тривалість, і їх не слід було приймати протягом 10 днів до та 3 днів після біопсії (стосується лише пацієнтів, які раніше брали участь у дослідженні DF113412). Було виявлено 5 випадків застосування 3 дорослими пацієнтами. Всі препарати застосовувалися в низьких терапевтичних дозах.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Ефективність.</u> Оцінювали такі параметри ефективності: об'єм селезінки та печінки в кратному відношенні до норми (MN), визначені за допомогою MPT органів черевної порожнини, показник інфільтративного захворювання легень за результатами комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР) та рентгенографії органів грудної клітки, результати тестування функції легень, результати велоергометрії, загальна оцінка лікаря, гематологічні показники (кількість тромбоцитів, рівень гемоглобіну), рівень ліпідів натще (у тому числі ліпопротеїдів, що представляють інтерес), біомаркери ефективності [хітотриозидаза, ліганд хемокіну (СС-мотив) 18 (CCL18) та ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ)], оцінка захворювань кісток (інфільтрація кісткового мозку, параметри двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії [DXA]), біомаркери стану кісткової тканини (рівні сироваткової кістково-специфічної лужної фосфатази та С-телопептиду), кістковий вік за даними рентгенографії кисті, стадія за шкалою Таннера, Z-показник росту, а також результати лікування за оцінкою пацієнта на основі опитувальників.</p>

	<p><u>Фармакокінетика.</u> Нижченаведені параметри ФК були розраховані на основі концентрацій оліпудази альфа в плазмі крові з використанням некомпартментних методів: максимальна концентрація в плазмі (<math>C_{max}</math>), час до досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до часу, що відповідає останній кількісно визначеній концентрації (<math>AUC_{last}</math>), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до інтервалу дозування (<math>AUC_{0-t}</math>), загальний кліренс (CL), кінцевий період напіввиведення (<math>t_{1/2z}</math>), концентрація наприкінці інфузії (<math>C_{eoi}</math>) та об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>).</p> <p>У рамках циклу розробки були впроваджені зміни та оптимізація процесу виробництва оліпудази альфа. У цьому дослідженні були використані процес В, процес С(48) та процес С(32). Вивчення ФК мало відбуватися лише щорічно протягом перших 5 років та після впровадження процесу С(48) або процесу С(32) в будь-який час протягом дослідження. Якщо змінювався обсяг виробництва, серійні зразки крові для визначення ФК відбиралися в однакові часові точки з останньою інфузією оліпудази альфа, виробленої за оригінальним обсягом, і з першою інфузією оліпудази альфа, виробленої за новим обсягом. Для введення досліджуваного лікарського засобу, виготовленого за оновленим виробничим процесом, відбір зразків для оцінки ФК проводився лише під час другої інфузії відповідно до оновлення виробничого процесу.</p> <p><u>Фармакодинаміка.</u> Рівні сфінгомієліну та метаболітів сфінгомієліну, включаючи визначення цераміду та лізо-сфінгомієліну, але не обмежуючись цим, оцінювали у плазмі крові та/або сухих плямах крові (СПК). Тільки у дорослих пацієнтів оцінювали вміст сфінгомієліну в тканині печінки (біопсія печінки).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювали побічні явища (ПЯ), побічні явища, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ), побічні явища, що виникли під час лікування (ТЕАЕ), включаючи інфузійні реакції (ІР), результати фізикального обстеження, неврологічного обстеження, клінічних лабораторних досліджень, показники життєво важливих функцій, електрокардіограми (ЕКГ), біомаркери безпеки, ехокардіографію з доплерографією, ультразвукову доплерографію печінки, а також оцінку імунної відповіді.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Аналіз змінних ефективності.</u> Усі аналізи ефективності для оцінки змін органомегалії (селезінки та печінки), інфільтративного захворювання легень, легеневої функції, кінцевих точок велоергометрії, загальної оцінки лікаря, рівня гемоглобіну/кількості тромбоцитів, біомаркерів ефективності, ліпідного профілю, біомаркерів стану кісткової тканини, показників за опитувальниками стану здоров'я були проведені в популяції з аналізу безпеки.</p> <p>Додаткові кінцеві точки для пацієнтів дитячого віку включали: лінійний ріст (z-показник росту), кістковий вік та стадію за шкалою Таннера. Вихідний рівень для більшості параметрів</p>

	<p>ефективності визначався як останнє непропущене значення перед першою інфузією в первинному дослідженні. Окремі показники ефективності були проаналізовані за допомогою коваріаційного аналізу з поправкою на вихідний рівень.</p> <p><u>Аналіз безпеки.</u> Побічні явища, що продовжувалися з первинного дослідження в цьому продовженні дослідження, були виявлені та зареєстровані як одне ПЯ, щоб уникнути дублювання одного і того ж ПЯ в двох базах даних. Зведені дані щодо ПЯ включали кількість явищ, кількість та відсоток пацієнтів, у яких виникло ПЯ. Знаменником для обчислення відсотків є популяція для аналізу безпеки. Порядок сортування відповідав міжнародно прийнятому порядку класів системи органів (КСО) за MedDRA, та додатково – за зменшенням кількості явищ в цілому за терміном переважного використання (РТ) в межах КСО. Якщо не зазначено інше, були представлені дані первинного дослідження разом з даними, зібраними в цьому дослідженні. Побічні явища, класифіковані як побічні явища, що виникли під час лікування (ТЕАЕ): ПЯ, що виникли під час періоду лікування – або в цьому дослідженні, або в первинному дослідженні.</p> <p><u>Аналіз фармакокінетики.</u> Аналіз фармакокінетики проводився у популяції для оцінки ФК. Фармакокінетичні параметри оліпудази альфа були узагальнені за допомогою описової статистики під час кожного візиту для дослідження ФК за виробничим процесом та віковими групами.</p> <p><u>Аналіз фармакодинамічних змінних.</u> Кінцеві точки фармакодинаміки аналізували в популяції для оцінки фармакодинаміки (пацієнти, яким було проведено щонайменше 1 інфузію досліджуваного лікарського засобу і які мали щонайменше 1 прийняте для оцінки визначення даних ФД після вихідного рівня). Показники, що спостерігалися та їхня зміна від вихідного рівня узагальнювалися під час планових візитів. Були побудовані сумарні графіки динаміки показників перед інфузією.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік на момент скринінгу дорослих пацієнтів становив 32,0 роки, дітей – 7,6 року. Більшість пацієнтів належали до європеїдної раси (100 % дорослих і 85 % дітей). Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі становило ~ 1:1. Середній вік встановлення діагнозу ASMD пацієнтам, які завершили дослідження DF113412 (дорослі), становив 6,96 року, а середній вік встановлення діагнозу ASMD пацієнтам, які завершили дослідження DF113803-Peds, становив 2,48 року.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Визначення ефективності було вторинною метою цього довготривалого продовження дослідження. Зведені показники ефективності представляють дані пацієнтів первинних досліджень (DF113412 [N = 5 дорослих] та DF113803-Peds [N = 20 пацієнтів дитячого віку]) у поєднанні з даними тих самих пацієнтів, які надалі були включені у довготривале дослідження (LTS13632), на момент припинення збору даних.</p> <p>78-й місяць для дорослих пацієнтів та 48-й місяць для дітей були часовими точками, що використовувалися в більшості аналізів</p>

ефективності, оскільки в цих часових точках було достатньо даних, щоб зробити значущий висновок.

У дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку, які отримували довготривале лікування оліпудазою альфа, продемонстровано стійку та довготривалу користь з покращенням більшості показників ефективності. Відповідь на лікування спостерігалася вже на 6-му місяці під час первинного дослідження і зберігалася в довготривалому продовженні дослідження.

Сукупність даних щодо ефективності показала, що клінічно значуща користь постійно зберігалася протягом тривалого часу, про що свідчать:

- зменшення спленоменгалії, яке супроводжується збільшенням кількості тромбоцитів, що відображає корекцію гіперспленізму в обох групах пацієнтів;
- зменшення розмірів внутрішніх органів та нормалізація метаболічної функції, про що свідчить покращення функціональних печінкових проб з розвитком сприятливого ліпідного профілю в обох групах пацієнтів;
- покращення перебігу опосередкованого ASMD інтерстиціального захворювання легень з часом, про що свідчить покращення результатів дослідження функції легень та результатів візуалізації легень в обох групах пацієнтів. Виявилось, що пацієнти з більшим ступенем тяжкості захворювання отримували більше користі від лікування;
  - стійке збільшення відсотка прогнозованого DL<sub>co</sub> як у групі дорослих, так і в групі дітей;
  - різний ступінь покращення інших показників легеневої функції (ФЖЄЛ, ОФВ1 і ЗЄЛ);
  - показники інтерстиціального захворювання легень (за даними КТВР та рентгенографії) та симптому «матового скла» (за даними КТВР) з часом покращилися в обох групах пацієнтів;
- продемонстроване стійке покращення з часом деяких параметрів зростання дітей:
  - стійке покращення z-показника росту, яке розпочалося в первинному дослідженні та продовжилось в довготривалому продовженні дослідження;
  - різниця між кістковим віком за даними рентгенографії кисті та фактичним віком зменшилася при значному збільшенні кісткового віку;
- покращення біомаркерів ефективності (ССЛ-18, хітотріозидаза та АПФ) з часом як у групі дорослих, так і в групі дітей;
- покращення біомаркерів стану кісткової тканини порівняно з вихідним рівнем спостерігалось і було більш вираженим у групі дітей, ніж у групі дорослих пацієнтів. Однак не було помітних змін порівняно з вихідним рівнем у показниках інфільтрації кісткового мозку або мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ);



- різний ступінь покращення клінічного стану за загальною оцінкою лікаря (числове значення) та повсякденної активності як дорослих, так і дітей. Пацієнти обох груп повідомили про збільшення з часом категорій «легке покращення» та «помірне покращення»;
- продемонстрований різний ступінь покращення параметрів велоергометрії в обох групах пацієнтів.

Результати щодо фармакокінетики. Після введення підтримуючої дози 3,0 мг/кг препарату, виготовленого за тим самим виробничим процесом, у дослідженні LTS13632 як у дорослих, так і у дітей спостерігалися експозиції оліпудази альфа у плазмі крові подібні до тих, що спостерігалися в первинних дослідженнях (DFI13412 та DFI13803 Peds). Після переходу з препарату процесу В на препарат процесу С(48), а також з препарату процесу С(48) на С(32) експозиції оліпудази альфа виявилися дещо вищими як у дорослих, так і у дітей. Результати, отримані у дорослих пацієнтів, слід інтерпретувати з обережністю через малий розмір вибірки. У пацієнтів дитячого віку дещо вищі експозиції, що спостерігалися при зміні препаратів, виготовлених за різними процесами, не вважаються клінічно значущими. Крім того, не виявлено очевидного впливу антитіл до лікарського засобу (ADA) на експозицію оліпудази альфа як у дорослих, так і в дітей.

Результати щодо фармакодинаміки. Стійке зниження середніх рівнів кераміду та лізо-сфінгомеліну в плазмі крові спостерігалось протягом усього дослідження як у дорослих, так і у дітей, що свідчить про зменшення тягаря захворювання. Накопичення сфінгомеліну в біоптатах печінки з часом зменшувалося.

Результати лікування за оцінкою пацієнта (PRO). У пацієнтів дитячого віку спостерігалось номінально значне покращення багатофакторної втоми, наявного болю та якості життя, пов'язаної із загальним станом здоров'я, що вимірювалося за допомогою опитувальника для оцінки якості життя дітей PedsQL, але не у всі періоди спостереження. У дорослих пацієнтів не спостерігалось значного зменшення втоми, болю або задишки на 78-му місяці. Невеликий розмір вибірки (N = 5 дорослих пацієнтів і N = 18 пацієнтів дитячого віку), з якої в період довготривалого дослідження завершено спостереження частини пацієнтів для збору даних щодо PRO, і відсутність групи порівняння ускладнили інтерпретацію результатів в цілому.

Порівняння процесу виробництва препарату, застосованого пацієнтам дитячого віку

- При порівнянні об'єму селезінки та кількості тромбоцитів для процесу В та процесу С(48), ефекти лікування спостерігалися в обох групах пацієнтів і були подібними.
- При порівнянні об'єму селезінки при застосуванні препарату процесу С(48) та процесу С(32) ефекти лікування спостерігалися в обох групах пацієнтів і були подібними через

	<p>6 місяців після того, як перший пацієнт був переведений на препарат процесу С(32).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При порівнянні кількості тромбоцитів при застосуванні препаратів процесу С(48) і процесу С(32), приблизно через 9 місяців після переведення першого пацієнта на препарат процесу С(32) збільшення середнього відсотка прогнозованої кількості тромбоцитів було трохи вищим у пацієнтів, які коли-небудь отримували препарат процесу С(32), порівняно з пацієнтами, які ніколи не отримували препарат процесу С(32), з перекриттям плюс і мінус 1 стандартне відхилення.</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p>У цьому огляді безпеки представлено дані з безпеки пацієнтів з первинних досліджень (DFI13412 [N = 5 дорослих] та DFI13803 Peds [N = 20 пацієнтів дитячого віку]) у поєднанні з даними з безпеки тих самих пацієнтів, які брали участь у довготривалому дослідженні (LTS13632), на момент припинення збору даних. Середня тривалість експозиції оліпудази альфа становила 403 тижні у дорослих (діапазон 399–406 тижнів) та 216 тижнів (діапазон 131–299 тижнів) у дітей.</p> <p>Загалом усі пацієнти повідомили щонайменше про 1 ТЕАЕ, у більшості випадків легкого або помірного ступеня тяжкості. У 10 пацієнтів, включаючи 4 дітей, виникли серйозні побічні явища (СПЯ), пов'язані з лікуванням. Не спостерігалось ТЕАЕ, що призвело до припинення участі в дослідженні, а також не зареєстровано летальних випадків. У жодного пацієнта, який отримував інфузії в домашніх умовах, не виникло СПЯ в цих умовах. Визначені протоколом ІР виникли у 17 пацієнтів (68,0 %), включаючи 1 пацієнта з анафілактичною реакцією. У 14 пацієнтів після лікування спостерігалися низькі або середні титри ADA. Серед випадків позитивного статусу ADA у жодного пацієнта не було виявлено нейтралізуючих антитіл (NAbs), що перешкождали поглинанню ферменту клітинами, а у 7 пацієнтів (2 дорослих і 5 дітей) були отримані тимчасові або періодичні позитивні результати тестів на пригнічення каталітичної активності ферменту. Клінічне значення позитивних результатів цих досліджень на NAbs <i>in vitro</i> не відоме.</p> <p>Продемонстровано сприятливий довгостроковий профіль безпеки оліпудази альфа, яка добре переносилася пацієнтами в дослідженні LTS13632, включаючи тих, хто отримував інфузії оліпудази альфа в домашніх умовах.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Довгострокові дані з безпеки протягом максимального періоду спостереження &gt; 7 років в групі дорослих пацієнтів та &gt; 5 років в групі пацієнтів дитячого віку (пацієнти, які завершили первинне дослідження пізніше, мали відповідно меншу тривалість у цьому дослідженні) продемонстрували, що лікування оліпудазою альфа добре переноситься без тривалого переривання дослідження до моменту припинення збору даних.</p> <p>Не виникло нових сигналів щодо безпеки.</p> <p>Інфузії оліпудази альфа в домашніх умовах добре переносилися пацієнтами, відібраними дослідником для цього варіанту</p>

лікування. Виходячи з цих даних, виявляється, що інфузія оліпудази альфа кваліфікованим медичним працівником у домашніх умовах є обґрунтованим варіантом, який лікарі можуть розглядати для пацієнтів, які добре перенесли введення максимальної підтримуючої дози в умовах стаціонару (тобто в клініці).

Таким чином, показано стійку та довгострокову користь з покращенням більшості показників ефективності при довготривалому лікуванні дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку.

Загалом, виходячи з цих даних, співвідношення користь:ризик при довготривалому застосуванні оліпудази альфа залишається позитивним.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НИКОЛАЄВА С. Л.

