

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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, нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатонаціональне відкрите дослідження з підвищенням дози, що оцінює безпеку та фармакокінетику внутрішньовенного введення туроктокогу альфа пегол у пацієнтів з гемофілією А NN7088-3776
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення	з 24 вересня 2010 року по 18 квітня 2011 року

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія, Німеччина, Велика Британія, Японія, Сполучені Штати Америки, Туреччина, Італія.
9. Кількість досліджуваних	<p>- Планувалося розподілити принаймні 6 пацієнтів на кожен із трьох рівнів дозування.</p> <p>- Всього 27 пацієнтів пройшли скринінг.</p> <p>- Один пацієнт не пройшов скринінг, тому 26 пацієнтів завершили дослідження.</p> <p>- Усі 26 пацієнтів, які зазнали впливу туроктокогу альфа пегол, були включені до вибірки для аналізу безпеки. Жоден пацієнт не був виключений після застосування туроктокогу альфа пегол.</p> <p>- Один пацієнт з гемофілією та інгібіторами був включений до рівня дози 2 (50 Од/кг). Пацієнт завершив дослідження згідно з протоколом, незважаючи на те, що під час скринінгу у нього був позитивний тест на інгібітори. Оскільки очікується, що фармакокінетичний профіль туроктокогу альфа пегол буде відрізнятися у пацієнтів з гемофілією та інгібіторами порівняно з пацієнтами без інгібіторів, дані, отримані у пацієнта з інгібітором, виключаються з первинного фармакокінетичного аналізу (тобто популяції повного аналізу за винятком значень, що випадають).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <p>- Оцінити безпеку разових внутрішньовенних доз 40К пегільованого рекомбінантного туроктокогу альфа пегол у трьох рівнях доз у пацієнтів з гемофілією А (активність фактора ФVIII (ФVIII:C) < 1%)</p> <p>Вторинні цілі:</p> <p>- Оцінити фармакокінетичні властивості разових в/в доз при трьох рівнях доз туроктокогу альфа пегол в пацієнтів з гемофілією А (ФVIII:C < 1%)</p> <p>- Порівняти фармакокінетику попереднього препарату ФVIII пацієнтів та туроктокогу альфа пегол</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>- У клінічному випробуванні досліджували разове внутрішньовенне введення туроктокогу альфа пегол на трьох рівнях доз. Дослідження включало в себе підвищення дози.</p> <p>- Трьом когортам принаймні шести пацієнтів вводили разову дозу 25 Од/кг, 50 Од/кг або 75 Од/кг препарату туроктокогу альфа пегол.</p> <p>- Дослідження складається з 3 візитів. Один комбінований візит для скринінгу та ведення (попередній препарат пацієнта ФVIII), один візит отримання дози туроктокогу альфа пегол та контрольний візит подальшого спостереження. Під час візиту 1 пацієнтів було оцінено на відповідність, і пацієнтам, які відповідали цим критеріям, вводили разову дозу попереднього препарату ФVIII пацієнта. Під час візиту 2 пацієнту вводили одноразову дозу туроктокогу альфа пегол у тому самому значенні дози, що й ФVIII під час візиту 1. Візит 3 був наступним візитом через 4-5 тижнів після введення дози туроктокогу альфа пегол для відстеження безпеки та антитіл.</p> <p>- Після завершення кожного рівня дозування (тобто від 6 до 10 пацієнтів завершили візит 3 з повними фармакокінетичними профілями) групою безпеки компанії «А/Т Ново Нордиск» була проведена оцінка даних щодо безпеки, включаючи дані про інгібітори ФVIII та фармакокінетичні дані на</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>основі ФVIII:C, щоб дозволити ведення туроктокогу альфа пегол на наступному рівні дози</p> <p>- Безпека оцінювалася за такими параметрами: побічні реакції, включаючи серйозні побічні реакції та медичні явища, що становлять особливий інтерес, утворення антитіл до туроктокогу альфа пегол та тест на інгібітори (Бетезда), медичний огляд, основні показники стану організму, ЕКГ, клінічні лабораторні оцінки (гематологія, біохімія, параметри, пов'язані зі згортанням крові (фібриноген, АТ, F1+2, D-димери, аЧТЧ, ПЧ), тропонін Т та аналіз сечі).</p> <p>- Зразки крові для аналізу активності ФVIII попереднього препарату ФVIII пацієнта були відібрані перед введенням дози та в певні моменти часу до 48 годин після введення дози. Зразки крові для аналізу активності ФVIII туроктокогу альфа пегол відбирали перед введенням дози та в певні моменти часу до 168 годин після введення дози.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Гемофілія А • Індекс маси тіла (ІМТ) нижче 35 кг/м² • Історія мінімум 150 днів експозиції (ДЕ) препаратів ФVIII (профілактика/попередження/хірургічне втручання/на вимогу)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>- Туроктоког альфа пегол був наданий компанією «А/Т Ново Нордск» у вигляді ліофілізованого порошку у одноразових флаконах з номінальним вмістом 2000 Од/флакон (номер серії YLDP008) для відновлення з 4,3 мл 0,9 % фізіологічного розчину (NaCl).</p> <p>- Після відновлення кожен флакон містив 500 Од/мл туроктокогу альфа пегол. Відновлений розчин був безбарвним і майже прозорим розчином з рівнем рН 6,9. Відновлений розчин не слід було додатково розбавляти або фільтрувати перед введенням.</p> <p>- Введення туроктокогу альфа пегол мало проводитися у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції. Перші 0,5 мл препарату туроктокогу альфа пегол слід було застосовувати як надзвичайно повільне внутрішньовенне введення протягом приблизно 1 хвилини. Залишок об'єму препарату для клінічного випробування вводили з максимальною швидкістю введення 4 мл/хв. Після ін'єкції систему слід було промити відповідною кількістю 0,9 % фізіологічного розчину (NaCl), щоб переконатися, що весь туроктоког альфа пегол був введений. Систему, яка використовується для введення туроктокогу альфа пегол, слід залишити на місці щонайменше на 60 хвилин після введення.</p> <p>- У Німеччині, Швейцарії, Туреччині, Італії та Великобританії попередні препарати ФVIII пацієнтів розглядалися як досліджувані лікарські засоби. В інших країнах попередні препарати ФVIII вважалися лікарськими засобами, що не підлягають дослідженню.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтною терапією був препарат ФVIII, який пацієнт використовував до зарахування до дослідження. Це міг бути як препарат переробки плазми, так і рекомбінантний препарат.</p> <p>Попередній препарат пацієнта був підготовлений та введений відповідно до загальної характеристики лікарського засобу. Записували номер серії та торгову назву для кожного окремого препарату ФVIII.</p>
15. Супутня терапія	-

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

16. Критерії оцінки ефективності	<p>- Клінічна ефективність туроктокогу альфа пегол в цьому дослідженні не оцінювалася.</p> <p>- Фармакокінетичні параметри були вторинними кінцевими точками. Фармакокінетичними кінцевими точками були: збільшення активності фактору згортання крові ($IR_{30\text{хв}}$), визначене як максимальний рівень, зафіксований через 30 хвилин після введення та зазначений як $[MO/мл]/[MO/кг]$, період напіввиведення з плазми ($t_{1/2}$), площа під кривою активності плазми (AUC) від введення до 48 годин після прийому дози ($AUC_{(0-48\text{год})}$), AUC від застосування до 168 годин після введення ($AUC_{(0-168\text{год})}$) (лише для туроктокогу альфа пегол), AUC від введення до нескінченності ($AUC_{(0-\text{inf})}$), плазмовий кліренс (CL), активність ФVIII у плазмі через 30 хв після введення ($C_{30\text{ хв}}$), середній час утримання препарату (MRT), об'єм розподілу (V_z) та об'єм розподілу в стаціонарному стані (V_{ss}).</p> <p>- Активність/концентрації ФVIII у плазмі вимірювали в центральній лабораторії за допомогою трьох різних аналізів, аналізу ІФА та 2 біоаналізів (аналіз згустку і хромогенний аналіз)</p> <p>В обох аналізах зразки туроктокогу альфа пегол аналізували за допомогою стандарту специфічного для конкретного препарату туроктокогу альфа пегол (PSS) і стандарту плазми (IS), тоді як попередній препарат пацієнта аналізували лише за стандартом плазми (IS). Таким чином, були згенеровані наступні набори даних:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Попередній препарат ФVIII пацієнта • Хромогенний аналіз з використанням IS • Аналіз згустку з використанням IS • Туроктоког альфа пегол • Хромогенний аналіз із використанням стандарту специфічного для конкретного препарату туроктокогу альфа пегол (PSS) як калібратора (хромогенна активність PSS) • Хромогенний аналіз з використанням стандарту комерційної плазми (IS) • Аналіз згустку з використанням туроктокогу альфа пегол PSS як калібратора (хромогенна активність PSS) • Аналіз згустку з використанням стандарту комерційної плазми (IS) • Аналіз згустку з використанням туроктокогу альфа пегол PSS як калібратора (активність згустку PSS) <p>Основні висновки ґрунтуються на фармакокінетичних профілях, нормалізованих до запланованої дози, яка для туроктокогу альфа пегол базується на хромогенному аналізі з використанням туроктокогу альфа пегол як калібратора, а для попереднього препарату ФVIII пацієнта базується на хромогенному аналізі з використанням IS як калібратора.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Основна кінцева точка:</p> <p>- Частота побічних реакцій (ПР), про які повідомлялося після введення туроктокогу альфа пегол і до завершення візиту 3</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <p>- Параметри безпеки, оцінені за допомогою фізичного огляду, основних показників стану організму, ЕКГ та клінічної лабораторної оцінки (гематологія, біохімія, параметри, пов'язані зі згортанням крові, тропонін Т та аналіз сечі)</p> <p>Фізичне обстеження, основні показники стану організму, ЕКГ та клінічні лабораторні тести вимірювалися для оцінки безпеки до та в різні моменти часу до 168 годин після введення туроктокогу альфа пегол. Потенційний</p>

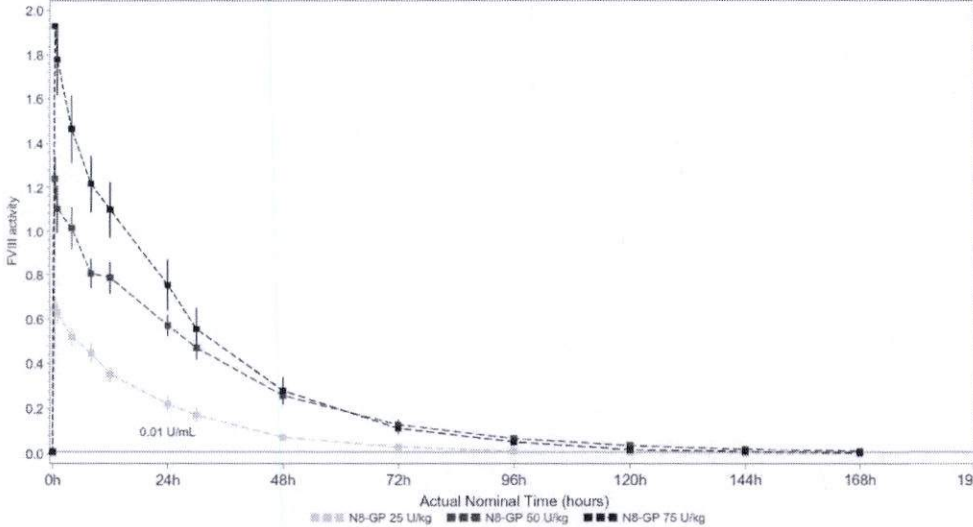
Директор
Погодаєва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	розвиток антитіл оцінювали через 4 тижні після введення дози туроктокогу альфа пегол. Побічні реакції реєструвалися протягом усього дослідження.
18. Статистичні методи	<p>- Оцінки даних про безпеку базувалися на описовій статистиці.</p> <p>- Основною вибіркою для аналізу для оцінки фармакокінетичних параметрів була популяція повного аналізу, за винятком значень, що випадають. Пацієнти або спостереження могли бути виключені з набору фармакокінетичного аналізу з таких причин: а) Спостереження після застосування інших препаратів ФVІІІ, а не запланованих (на основі супутнього прийому препаратів), або профіль продемонстрували показання щодо додаткової дози ФVІІІ (наприклад, явно підвищену концентрацію в плазмі); б) профілі з активністю перед дозуванням > 5% (можливо, що вказує на неадекватне вимивання); в) Профілі, які не вказували на нормальне в/в короточасне інфузійне введення (наприклад, спочатку помітне підвищення концентрації в плазмі); г) якщо профіль показував ознаки епізоду кровотечі (наприклад, явне падіння концентрації в плазмі), концентрації в плазмі після виникнення слід було виключити; д) Будь-яке інше порушення, яке могло суттєво вплинути на фармакокінетичні властивості.</p> <p>- Фармакокінетичні параметри базувалися на активності ФVІІІ. Для розрахунку фармакокінетичних параметрів використовувалися фактичні моменти відбору проби. Параметри були отримані з профілів від 0 до 48 годин для попереднього лікування ФVІІІ і для профілів від 0 до 168 годин для туроктокогу альфа пегол. Фармакокінетичні параметри розраховували за допомогою стандартних некомпартментних методів. Для розрахунку фармакокінетичних параметрів використовували фактичний час відбору проб. Крім того, перед розрахунками фармакокінетичних параметрів дані про активність були скориговані на фактичну дозу та дію флакона. Віднімання вихідних значень не проводилося, оскільки у всіх пацієнтів була тяжка гемофілія А, яка визначається як рівень ФVІІІ:С 1% або нижче. Усі кінцеві фармакокінетичні точки для туроктокогу альфа пегол були змодельовані шляхом дисперсійного аналізу (ANOVA) за логарифмічними значеннями параметрів із дозою як фактором, а для попереднього лікування ФVІІІ – за аналогічною моделлю. Лінійність дози для туроктокогу альфа пеголу оцінювали на основі $AUC_{(0-inf)}$ і $C_{30\text{ хв}}$. Це було зроблено за допомогою аналізу коваріації (ANCOVA) за логарифмічними значеннями параметрів з логарифмом дози як коваріатом. Оцінку нахилу було надано з 95 % довірчим інтервалом.</p> <p>- Збільшення активності фактору згортання крові ($IR_{30\text{ хв}}$), плазмовий кліренс CL та $t_{1/2}$ порівнювали між попереднім лікуванням ФVІІІ та туроктокогом альфа пегол. Порівняння методів лікування проводилося на основі логарифмічно трансформованих параметрів змішаної моделі з пацієнтом як випадковим фактором та лікуванням (туроктоког альфа пегол, попередній препарат пацієнта ФVІІІ) як факторами. Порівняння представлено як кількість пацієнтів в аналізі, середні оцінки з 95 % довірчим інтервалом і коефіцієнт лікування з 95 % довірчими інтервалами.</p> <p>- Ретроспективний звіт було оновлено, щоб включати ненормалізовані фармакокінетичні профілі, підсумок кінцевих точок, отриманих на основі цих профілів, та аналізу для дослідження лінійності дози на основі наступних кінцевих точок ($AUC_{(0-inf)}$, $C_{30\text{ хв}}$, CL та V_{ss}).</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

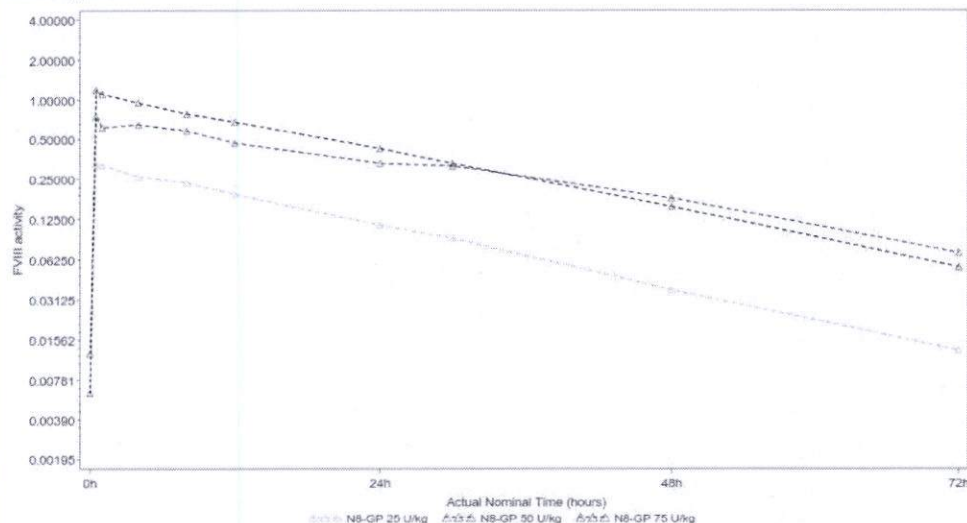
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>- Усі пацієнти були чоловіками, середній вік 36,8 років від 20 до 60 років. - Більшість пацієнтів були представниками білої європеїдної раси, і жоден не був іспанського чи латино-американського походження. - Середній зріст становив 1,75 м (від 1,57 до 1,90 м), а середня вага – 79 кг (від 58 до 103 кг). - Середній ІМТ становив 24,7 (від 19,4 до 34,7).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Висновки в першу чергу ґрунтуються на результатах, отриманих з популяції повного аналізу, за винятком значень, що випадають, з використанням даних про активність ФVІІІ з поправкою на дозу з хромогенного аналізу з використанням туроктокогу альфа пегол PSS як калібратора.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розрахункове збільшення активності фактора згортання крові (IR_{30хв}), туроктокогу альфа пегол становило 0,025 (Од/мл)/(Од/кг). • Розрахунковий середній кінцевий період напіввиведення туроктокогу альфа пегол становив 18,98 годин. Цей кінцевий період напіввиведення подовжується в 1,6 рази порівняно із застосуванням пацієнтом попередніх препаратів ФVІІІ (rФVІІІ та rdФVІІІ). • Фармакокінетичний профіль одноразової дози туроктокогу альфа пегол виявився дозолінійним у діапазоні доз 25–75 Од/кг, і не було виявлено відхилень від лінійності дози. • Результати аналізу, виконані для кінцевих точок, отриманих з ненормалізованих профілів, узгоджуються із загальним висновком. <p>Нижче наведено середні фармакокінетичні профілі для 25 Од/кг, 50 Од/кг і 75 Од/кг туроктокогу альфа пегол. Нижче таблиця зі зведеними фармакокінетичними параметрами.</p> <p>Середні ФК-профілі туроктокогу альфа пегол за допомогою хромогенного аналізу, калібратора туроктокогу альфа пегол (хромогенна питома активність) – популяція повного аналізу, скоригована доза та виключаючи значення, що випадають</p>  <p>Значення нижчі за нижню межу кількісного визначення (НМКВ) перед останнім значенням, яке вимірювалось кількісно встановлені на НМКВ/2. Перше значення нижче НМКВ після останнього значення, яке вимірювалось кількісно встановлюється на НМКВ/2, потім значення встановлюються на нуль</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Смужки показують стандартні помилки.

Середні фармакокінетичні профілі туроктокогу альфа пегол за допомогою аналізу згустку, плазмового калібратора (логарифмічної шкали) - повний набір аналізів, скоригована доза та виключаючи значення, що випадають



Значення нижчі за нижню межу кількісного визначення (НМКВ) перед останнім значенням, яке вимірювалось кількісно встановлені на НМКВ/2. Перше значення нижче НМКВ після останнього значення, яке вимірювалось кількісно встановлюється на НМКВ/2, потім значення встановлюються на нуль

Смужки показують стандартні помилки.

Зведенні фармакокінетичні параметри для туроктокогу альфа пегол (Од/мл) з використанням хромогенного аналізу, калібратора туроктокогу альфа пегол (хромогенна питома активність) – популяція повного аналізу, скоригована доза та виключаючи значення, що випадають

	25 Од/кг	50 Од/кг	75 Од/кг	Всього*
Кількість пацієнтів	7	9	10	26
AUC 0-inf (Од*год/мл)	7	8	9	
N	14,751 (5,367)	38,899 (11,452)	46,768 (20,570)	
Середнє (СВ)	12,241	38,001	46,415	
Медіана	8,632 ; 23,848	25,195 ; 52,620	15,322 ; 75,094	
Мін ; Макс				
IR_{max}((Од/мл)/(Од/кг))	7	8	10	25
N	0,026 (0,005)	0,025 (0,006)	0,026 (0,008)	0,025 (0,006)
Середнє (СВ)	0,026	0,025	0,024	0,024
Медіана	0,019 ; 0,032	0,015 ; 0,033	0,016 ; 0,042	0,015 ; 0,042
Мін ; Макс				
C_{max} (Од/мл)	7	8	10	
N	0,646 (0,117)	1,241 (0,279)	1,931 (0,576)	
Середнє (СВ)	0,644	1,249	1,771	
Медіана	0,490 ; 0,799	0,762 ; 1,644	1,232 ; 3,163	
Мін ; Макс				
t_{1/2} (год)	7	8	9	24
N	16,646 (5,359)	24,403 (6,571)	18,332 (4,976)	19,864 (6,362)
Середнє (СВ)	13,192	23,983	18,704	21,512
Медіана	11,787 ; 24,063	11,573 ; 31,806	12,093 ; 26,454	11,573 ; 31,806
Мін ; Макс				
CL (мл/год/кг)	7	8	9	24
N	1,885 (0,636)	1,392 (0,421)	2,066 (1,312)	1,789 (0,920)
Середнє (СВ)	2,042	1,321	1,616	1,576
Медіана	1,048 ; 2,896	0,950 ; 1,985	0,999 ; 4,895	0,950 ; 4,895
Мін ; Макс				
MRT (год)	7	8	9	24
N	22,456 (6,441)	34,156 (8,453)	25,254 (7,111)	27,405 (8,676)
Середнє (СВ)	17,652	34,642	26,399	28,671
Медіана	17,034 ; 30,571	17,474 ; 43,493	14,439 ; 36,724	14,439 ; 43,493
Мін ; Макс				

Директор
Погодаєва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Vss (мл/кг)	7	8	9	24
N	39,275 (6,546)	46,079 (15,598)	46,847 (21,440)	44,393 (16,015) 40,825
Середнє (СВ)	37,645	42,824	40,665	27,023 ; 98,249
Медіана	30,186 ; 51,120	30,379 ; 80,710	27,023 ; 98,249	
Мін ; Макс				
Vz (мл/кг)	7	8	9	24
N	41,583 (6,491)	47,412 (16,888)	50,146 (25,215)	46,737 (18,213)
Середнє (СВ)	41,644	44,988	41,539	44,232
Медіана	33,273 ; 52,208	30,562 ; 884,736	27,623 ; 109,025	27,623 ; 109,025
Мін ; Макс				
Час до 1 % (дні)	7	8	9	
N			5,565 (1,608)	
Середнє (СВ)	4,053 (1,291)	6,616 (1,684)	6,224	
Медіана	3,164	7,031	3,334 ; 7,671	
Мін ; Макс	2,900 ; 5,655	3,563 ; 8,956		

a: Всього підсумовується для всіх параметрів, крім параметрів AUC, C30 хв і «часу до одного відсотка», оскільки ці параметри не можна порівняти між дозами

21. Результати безпеки

- Загалом одноразова в/в доза туроктокогу альфа пегол переносилася добре.
 - Профіль безпеки разової дози туроктокогу альфа пегол був подібним до ринкових препаратів ФVIII
 - Під час дослідження не було повідомлень про жодну серйозну побічну реакцію, яка б вважалася пов'язаною з туроктокогом альфа пегол, і жоден пацієнт не припинив достроково участь у дослідженні у зв'язку з побічними реакціями
 - Частота побічних реакцій після введення туроктокогу альфа пегол була низькою, а тип і частота пов'язаних побічних реакцій відповідала очікуванням.
Огляд побічних реакцій, що виникли під час лікування, про які повідомлялося після введення дози туроктокогу альфа пегол – вибірка для аналізу безпеки

	25 Од/кг N (%) E	50 Од/кг N (%) E	75 Од/кг N (%) E	Всього N (%) E
Кількість пацієнтів	7	9	10	26
Всі побічні реакції	3 (42,9) 4	3 (33,3) 4	5 (50,0) 9	11 (42,3) 17
- серйозні побічні реакції	0 (0,0) 0	1 (11,1) 1	0 (0,0) 0	1 (3,8) 1
- тяжкі побічні реакції	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
- побічні реакції ймовірно пов'язано з туроктокогом альфа пегол	0 (0,0) 0	1 (11,1) 1	0 (0,0) 0	1 (3,8) 1
- побічні реакції, що призвели до виключення з дослідження	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0

N: Кількість пацієнтів із побічною реакцією, %: Частка пацієнтів із побічною реакцією, E: Кількість побічних реакцій. Якщо симптом ПР пов'язаний з діагнозом ПР, вони зараховуються як одне ПР.

- У дослідженні не повідомлялося про утворення інгібіторів проти туроктокогу альфа пегол
 - Не було жодних клінічно значущих змін у лабораторних параметрах безпеки (біохімія, гематологія, аналіз сечі та тропонін Т), основних показниках стану організму або результатах ЕКГ після введення туроктокогу альфа пегол, які вважалися б пов'язаними з туроктокогом альфа пегол за оцінкою дослідника
 - Як і очікувалося, після введення туроктокогу альфа пегол спостерігалася помітне зниження аЧТЧ (секунд) з подальшим повільним збільшенням з часом. Для решти параметрів, пов'язаних зі згортанням крові (ПЧ, тромбоцити, D-димери, F1+2, фібриноген і АТ) помітних змін з часом не було

22. Висновок (заключення)

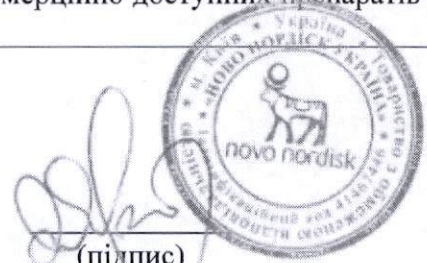
- Туроктоког альфа пегол виявився безпечним і добре переносився при одноразових в/в введеннях

Директор
Погодаєва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

- У цьому проспективному порівняльному фармакокінетичному дослідженні FHD середній кінцевий період напіввиведення туроктокогу альфа пегол становив 18,98 годин у пацієнтів, які раніше лікувались без кровотечі з тяжкою гемофілією А. Це відповідає 1,6-кратному подовженню порівняно з кінцевим періодом напіввиведення комерційно доступних препаратів ФVIII (попередній препарат пацієнта)

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Мороз В.В.

(П. І. Б.)

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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, нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатонаціональне дослідження, що оцінює безпеку та ефективність, включаючи фармакокінетику туроктокогу альфа пегол при застосуванні для лікування та профілактики кровотечі у пацієнтів з гемофілією А (pathfinder™2) – Результати основної фази та частини 1 продовженої фази клінічного дослідження. NN7088-3859 Прод 1
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення	Дата початку: 30 січня 2012 року

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

клінічного випробування	Дата завершення: 03 березня 2015 р., останній візит пацієнта (частина 1 продовженої фази)			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бразилія, Хорватія, Данія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Малайзія, Нідерланди, Норвегія, Росія, Південна Корея, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Велика Британія, США.			
9. Кількість досліджуваних	<p>Після коригування розміру вибірки приблизно 172 пацієнта планувалося включити до основної фази дослідження, включаючи принаймні 12 пацієнтів щодо лікування на вимогу та 160 пацієнтів щодо профілактичного лікування. Всього для цього дослідження було обстежено 215 пацієнтів і 186 з цих пацієнтів отримували дози туроктокогу альфа пегол, з яких 25 пацієнтів були підлітками (у віці 12-17 років). Всього під час дослідження було виключено 21 пацієнта. І загалом 11 пацієнтів були виключені під час частини 1 продовження фази дослідження. У групі Q7D 2 пацієнти змінили режим лікування протягом 1 місяця, що сприяло розрахунковій частоті кровотечі у річному обчисленні (ABR) 24.</p> <p>Вибірка для аналізу безпеки та популяція повного аналізу були ідентичними і склалися з усіх пацієнтів, які отримували дозу. Таким чином, загалом до цих вибірок для аналізу було включено 186 пацієнтів. Жоден пацієнт не був виключений з жодного аналізу.</p>			
	50 профілактика Q4D	Од/кг 75 Профілактика Q7D	Од/кг 20-75 на вимогу	Всього
Прошли скринінг	-	-	-	215
Отримували препарат*	175 (100,0)	38 (100,0)	12 (100,0)	186 (100,0)
Виключення з дослідження в основній фазі	20 (11,4)	-	1 (8,3)	21 (11,3)
ПР	-	-	-	-
Неефективна терапія	1 (0,6)	-	-	1 (0,3)
Порушення режиму лікування	3 (1,7)	-	-	3 (1,6)
Інше	4 (2,3)	-	-	4 (2,2)
Критерії виключення	12 (6,9)	-	1 (8,3)	13 (7,0)
Кількість пацієнтів із застосуванням препарату <1 місяця	6 (3,4)	-	-	6 (3,2)
Завершили основну фазу	155 (88,6)	-	3 (91,7)	165 (88,7)
Не продовжили участь в продовженій фазі**	12 (6,9)	-	3 (25,0)	15 (8,1)
Продовжили участь в продовженій фазі	143 (81,7)	-	7 (54,3)	150 (80,6)
Розпочали продовжену фазу 1***	105 (100,0)	38 (100,0)	7 (100,0)	150 (100,0)
Виключення з дослідження в продовженій фазі 1	10 (9,5)	1 (2,6)	-	11 (7,3)
ПР	4 (3,8)	1 (2,6)	-	5 (3,3)
Інше	1 (1,0)	-	-	1 (0,7)
Критерії виключення	5 (4,8)	-	-	5 (3,3)
Зміна схеми лікування##	-	9 (23,7)	-	9 (6,0)
Завершили продовжену фазу 1	104 (99,0)	23 (73,7)	7 (100,0)	139 (92,7)
Популяція повного аналізу	175 (100,0)	38 (100,0)	12 (100,0)	186 (100,0)
Популяція для аналізу безпеки	175 (100,0)	38 (100,0)	12 (100,0)	186 (100,0)
Залишили через хірургічне випробування*	22 (12,6)	-	1 (8,3)	22 (11,3)
Років на поточній схемі лікування##	250	15	21	286
ЗД на поточній схемі лікування##	23541	808	851	25200

* Один пацієнт змінив схему лікування з «за потребою» на «профілактичну» під час основної фази, і зараховувався у групу тих, що отримували препарат як у групі профілактики, так і за потребою, але враховувався лише один раз у загальній кількості.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>**Ці пацієнти завершили основну фазу, але не будуть продовжувати продовжену фазу. ***за цією схемою #9 пацієнтів залишили рандомізацію та продовжили курс лікування Q4D. ## Без урахування часу в хірургічному випробуванні, якщо такий є. ### 2 пацієнти були виключені з дослідження/змінити схему лікування протягом 1 місяця після рандомізації Символ «-» позначає нульові спостереження. ДЗ: дні застосування, ПР: побічна реакція</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Для ключової частини випробування: Супутні основні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити імуногенність туроктокогу альфа пегол у пацієнтів з гемофілією А, які раніше отримували лікування. • Оцінити клінічну ефективність туроктокогу альфа пегол у профілактиці кровотеч (кількість кровотеч під час профілактики). <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити клінічну ефективність туроктокогу альфа пегол при лікуванні кровотеч у пацієнтів з гемофілією А. <p>Для цього проміжного звіту, включаючи дані основної + частини 1 розширеної фази: Основна мета: Дослідити безпеку та ефективність застосування кожні 7 днів, оцінюючи річну інтенсивність кровотеч (ABR) для цього режиму дозування. Другорядні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити імуногенність туроктокогу альфа пегол у пацієнтів з гемофілією А, які раніше отримували лікування. - Оцінити клінічну ефективність туроктокогу альфа пегол при лікуванні кровотеч у пацієнтів з гемофілією А.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження фази 3 було багатоцентровим, багатонаціональним, відкритим, нерандомізованим дослідженням. Дослідження складалося з основної фази, за якою слідувала фаза продовження. Основна фаза дослідження включала групу на вимогу та групу профілактики (50 Од/кг туроктокогу альфа пегол кожний 4-й день). Лікування (на вимогу чи профілактика) було нерандомізованим і ґрунтувалося на виборі пацієнта та дослідника. Пацієнтам, які отримували профілактичні дози кожні 4 дні (Q4D) туроктоког альфа пегол у основній фазі дослідження та мали 0-2 епізоди кровотечі протягом останніх 6 місяців до переходу на фазу продовження, було запропоновано рандомізовано перейти на застосування кожні 7 днів (Q7D) або кожні 4 дні лікування (рандомізація 2:1). Пацієнти з 3 або більше епізодами кровотечі протягом останніх 6 місяців основної фази, а також пацієнти з низькими рівнями кровотечі, які не хотіли бути рандомізованими, продовжували лікування туроктоког альфа пегол кожні 4 дні. Коли пацієнти закінчать частину 1 (6 місяців лікування), буде відкрита частина 2 продовженої фази. Усі пацієнти які раніше отримували лікування були пацієнтами чоловічої статі, (віком 12-66 років) з тяжкою формою гемофілії А і принаймні 150 днів застосовували ФVІІІ. Дослідження контролювалося спонсором за допомогою виїзних візитів, телефонних дзвінків та регулярної перевірки електронних індивідуальних реєстраційних карт (eCRF) з достатньою періодичністю для перевірки дотримання протоколу. Повноти і точності даних.</p>

Директор
 Погодаєва Д. М.

ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
 ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
 29, Березняківська
 Київ 02098, Україна

	<p>відповідності підзвітності щодо використання досліджуваного препарату та реєстрації побічних реакцій.</p> <p>Було проведено проміжний аналіз, де було прийнято рішення про збільшення розміру вибірки з початкових 120 до 160 пацієнтів у групі профілактичного лікування.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти-чоловіки з тяжкою вродженою гемофілією А (активність ФVIII нижче 1%, згідно з медичною документацією) • Задokumentована історія принаймні 150 ДЗ (днів застосування) інших препаратів ФVIII • Вік принаймні 12 років і маса тіла не менше 35 кг (крім Хорватії, Франції, Росії, Ізраїлю та Нідерландів, де нижня межа віку була 18 років)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Компанія «А/Т Ново Нордіск» надала наступні досліджувані препарати: туроктоког альфа пегол ОД/флакон 211 мкг/флакон у вигляді стерильного, ліофілізованого порошку в стабільному складі при температурі 2-8 °С (36-46 °F) у флаконі для одноразового використання для відновлення з 4,3 мл 0,9 % хлориду натрію (NaCl) для в/в ін'єкції.</p> <p>Схеми лікування в дослідженні включали профілактичне лікування кожні 4 дні 50 Од/кг маси тіла, кожні 7 днів 75 Од/кг маси тіла або лікування на вимогу. Усі кровотечі слід лікувати дозами між 20 та 75 Од/кг маси тіла.</p> <p>Номери серій туроктокогу альфа пегол : AR40312, AR40320, AR40321, BR40135, BR40192, BR40293, BR40339, BR40340, CR40062, CR40063, CR40162, CR40348, DR40073, DR40096, DR40102 та DR40217.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Частота кровотечі у річному обчисленні для пацієнтів які були рандомізовані отримувати профілактичне лікування Q7D. • Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол при застосуванні для лікування кровотечі оцінювався за чотирибальною шкалою для гемостатичної відповіді (відмінна, хороша, помірна і відсутність відповіді), зараховуючи відмінну і хорошу як успіх, помірну і відсутність відповіді як невдачу
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота випадків інгібіторів ФVIII $\geq 0,6$ ОдБ • Кількість побічних реакцій (ПР) і серйозних побічних реакцій (СПР) • Туроктоког альфа пегол - зв'язуючі антитіла • Антитіла до поліетиленгліколю (ПЕГ). • Лабораторні показники, фізичне обстеження та основні показники стану організму
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <ul style="list-style-type: none"> • У дослідженні було дві спільні первинні кінцеві точки для основної фази, які обидві мали бути успішними, щоб дослідження було успішним. З початковими 120 пацієнтами, розрахункова потужність 97 % для першої спільної первинної кінцевої точки та потужність 79 % для другої спільної первинної кінцевої точки, очікувалось, що комбінована потужність для дослідження, становить приблизно $97\% * 79\% = 76\%$.

Директор
Погодасва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>Популяції для аналізу та виключені дані</p> <ul style="list-style-type: none"> Вибірка для аналізу безпеки та популяція повного аналізу складалися з одних і тих самих пацієнтів, а саме всіх пацієнтів, які піддавалися впливу туроктокогу альфа пегол. Жоден пацієнт не був виключений з будь-яких аналізів. <p>Статистичні аналізи</p> <ul style="list-style-type: none"> Повідомляється про частоту виникнення інгібіторів і надається одностороння верхня межа довірчого інтервалу 97,5 % на основі точного розрахунку для біноміального розподілу. Для розрахунку частоти інгібіторів чисельник включав усіх пацієнтів з нейтралізуючими антитілами (інгібіторами), тоді як знаменник включав усіх пацієнтів із мінімумом 50 застосувань плюс будь-яких пацієнтів з менш ніж 50 застосуваннями, але з інгібіторами. Про адекватну безпеку щодо інгібіторів можна було зробити висновок, коли верхня одностороння межа довірчого інтервалу 97,5 % була нижче 6,8 % Можна було зробити висновок щодо профілактичного ефекту туроктокогу альфа пегол, якщо швидкість кровотечі була значно нижче 8,5. Нульова гіпотеза (H0) була перевірена проти альтернативної гіпотези (H1), як показано: H0: ABR (річна інтенсивність кровотеч) \geq 8,5 проти H1: ABR < 8,5. Кінцева точка була проаналізована за допомогою регресійної моделі Пуассона щодо кількості епізодів кровотечі на пацієнта, враховуючи надмірну дисперсію (використовуючи χ^2-квадрат Пірсона, поділений на ступені свободи) та використовуючи логарифмічну заплановану тривалість спостереження як зміщення. Оцінки річної інтенсивності кровотеч були надані з 95 % довірчими інтервалами. Ефективність на основі гемостатичної відповіді можна було зробити, якщо одностороння нижня межа довірчого інтервалу 97,5 % для показника успіху була б вище 65 %.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Досліджувану популяцію складала пацієнти чоловічої статі з тяжкою формою гемофілії А та середнім віком 31,1 року (від 12 до 66 років) на початку дослідження. Середня маса тіла всіх пацієнтів становила 75 кг (від 39,0 до 122 кг). Більшість пацієнтів були представниками білої раси (74,2 %); другою за чисельністю групою були азіати (18,8 %). Всього 24,7 % пацієнтів були з США, 11,8 % з Великобританії, 8,1 % з Японії, 7 % з Німеччини, тоді як решта пацієнтів були розподілені між іншими 18 країнами.</p> <p>Загалом у 65 (34,9 %) пацієнтів були клінічно значущі відхилення від норми з боку кістково-м'язової системи на початковому етапі, у трьох пацієнтів під час скринінгу були зв'язуючі антитіла до туроктокогу альфа пегол і загалом у 13 пацієнтів раніше існували антитіла до ПЕГ, виміряні перед застосуванням дози туроктокогу альфа пегол. На початку дослідження 9 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до ВІЛ, 107 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до гепатиту С і 6 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до гепатиту В.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> Профілактичний ефект із застосуванням дози 75 Од/кг кожні 7 днів був продемонстрований у підгрупі пацієнтів, рандомізованих для лікування Q7D (пацієнтами, які відповідали критеріям участі у дослідженні були пацієнти з \leq 2 кровотечами протягом останніх 6 місяців на Q4D). Річна інтенсивність кровотеч (ABR) в групі Q7D оцінювалась в 3,57 (95 % ДІ: 2,13; 6,00), а медіана ABR становила 0 МКР (міжквартильний розмах): 0,00; 2,36).

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕІТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<ul style="list-style-type: none"> • Розрахунковий показник успіху лікування всіх кровотеч становив 83,3 (95 % ДІ: 79,4; 86,6). • Із загальної кількості 1436 кровотеч у дослідженні 82,2 % були припинені 1 ін'єкцією туроктокогу альфа пегол, 12,8 % – 2 ін'єкціями, отже, 95,0 % кровотеч лікувались ≤ 2 ін'єкціями.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом не було виявлено жодних сигналів безпеки на основі побічних реакцій, основних показників стану організму, фізичного обстеження або лабораторних результатів. • Результати лабораторних параметрів безпеки та інші дослідження, пов'язані з безпекою, не вказували на клінічно значущі зміни в результаті лікування туроктокогом альфа пегол . • Із 186 пацієнтів, які зазнали впливу туроктокогу альфа пегол, у 1 пацієнта виникли інгібітори ФVІІІ ($\geq 0,6$ BU) після 93 днів застосування (про що вже повідомлялося в ключовій частині дослідження). Розрахунковий показник розвитку інгібіторів ФVІІІ становив 0,6 % з односторонньою верхньою межею довірчого інтервалу 97,5 % для частоти виникнення інгібіторів 3,7 %. Оскільки спостережувана частота була нижчою за попередньо визначену межу в 6,8 %, первинний тест на частоту розвитку інгібіторів ФVІІІ був успішним. • Всього було зареєстровано 847 побічних реакцій у 161 (86,6 %) пацієнта, що відповідає коефіцієнту 2,96 побічних реакцій на пацієнто-рік впливу. Найбільш поширеними реакціями були назофарингіт (зареєстрований у 41 пацієнта [22,0 %]), головний біль (зареєстрований у 35 пацієнтів [18,8 %]) та інфекція верхніх дихальних шляхів (зареєстрована у 19 пацієнтів [10,2 %]). Явних відмінностей між двома рандомізованими групами профілактики не виявлено. • Загалом дослідник оцінив 44 побічні реакції у 25 пацієнтів як можливо або ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом, що відповідає частоті 0,15 подій на пацієнто-рік впливу. • Загалом у 23 (12,4 %) пацієнтів було зафіксовано 32 серйозні побічні реакції. Дві з цих реакцій у 2 пацієнтів (інгібування фактора VІІІ та міжхребцевий дискит) оцінювалися дослідником як можливо або ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом. • У дослідженні стався один летальний випадок «метастазування раку підшлункової залози», який дослідник і компанія «А/Т Ново Нордіск» визнали як малоймовірно пов'язаним із лікуванням туроктокогом альфа пегол. • Окрім того, що у пацієнта розвинулися інгібітори ФVІІІ, 5 пацієнтів були вилучені з дослідження через побічні реакції. Усі реакції були серйозними та, за винятком інгібіторів ФVІІІ, малоймовірно пов'язані з туроктокогом альфа пегол за оцінкою дослідника і компанії «А/Т Ново Нордіск». • П'ять пацієнтів у групі профілактики були в певний момент часу позитивними на антитіла, що зв'язують туроктоког альфа пегол (усі під час ключової частини дослідження). З них 3 пацієнти мали зв'язуючі антитіла до прийому дози туроктокогу альфа пегол (при введенні у випробування), у 2 пацієнтів був позитивний результат тесту на зв'язуючі антитіла після лікування туроктокогом альфа пегол . Один пацієнт був позитивним лише під час візиту 5, інший пацієнт був позитивним після візиту 10 і далі (з інгібіторами під час тих же відвідувань). • Під час дослідження не було тромбоемболічних подій.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<ul style="list-style-type: none"> • Алергічні реакції були зареєстровані як MESI (медичні явища, що представляють інтерес) у 10 пацієнтів. У двох пацієнтів дослідник оцінив алергічні реакції (висип і легку еритему) як можливо або ймовірно пов'язані з туроктокогом альфа пегол .
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом не було виявлено жодних сигналів безпеки на основі побічних реакцій, основних показників стану організму, фізичного обстеження або лабораторних результатів. • Профілактичний ефект із застосуванням дози 75 Од/кг кожні 7 днів був продемонстрований у підгрупі пацієнтів, рандомізованих для лікування Q7D (пацієнтами, які відповідали критеріям участі у дослідженні були пацієнти з ≤ 2 кровотечами протягом останніх 6 місяців на Q4D). ABR в групі Q7D оцінювалась в 3,57 (95% ДІ: 2,13; 6,00), а медіана ABR становила 0 МКР (міжквартильний розмах): 0,00; 2,36). • Для підгрупи пацієнтів, рандомізованих у частині 1 продовженої фази, середнє споживання (Од/кг/місяць) на пацієнта було вищим для пацієнтів рандомізованих застосовувати Q4D порівняно з пацієнтами, які застосовували Q7D, 407,9 та 349,2 відповідно. • Розрахунковий показник успішності лікування всіх кровотеч становив 83,3 (95% ДІ: 79,4; 86,6). • Із 186 пацієнтів, які застосовували туроктоког альфа пегол, у 1 пацієнта виникли інгібітори ФVIII ($\geq 0,6$ ОдБ) після 93 днів застосування. Розрахункова частота виникнення інгібіторів становила 0,6 % з односторонньою верхньою межею довірчого інтервалу 97,5 % для частоти виникнення інгібіторів 3,7 %. Оскільки спостережуваний показник був нижчим за попередньо визначену межу в 3,8 %, тест на частоту розвитку інгібіторів ФVIII був успішним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)

Мороз В.В.
(П. І. Б.)



Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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, нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатонаціональне дослідження, що оцінює безпеку та ефективність, включаючи фармакокінетику туроктокогу альфа пегол при застосуванні для лікування та профілактики кровотечі у пацієнтів з гемофілією А (pathfinder™2) – Результати базової частини клінічного дослідження. NN7088-3859 Main
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення	Дата початку: 30 січня 2012 року Дата завершення: 29 січня 2014 року

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

клінічного випробування																																																																					
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бразилія, Хорватія, Данія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Малайзія, Нідерланди, Норвегія, Росія, Південна Корея, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Велика Британія, США.																																																																				
9. Кількість досліджуваних	<p>Після коригування розміру вибірки приблизно 172 пацієнтів планувалося включити до основної фази дослідження, включаючи принаймні 12 пацієнтів щодо лікування на вимогу та 160 пацієнтів щодо профілактичного лікування. Всього для цього дослідження було обстежено 215 пацієнтів (Таблиця нижче). і 186 з цих пацієнтів отримували дози туроктокогу альфа пегол, з яких 25 пацієнтів були підлітками (12-17 років). Всього 24 пацієнти були включені у дослідження для оцінки фармакокінетики. Всього під час дослідження було виключено 19 пацієнтів. 7 пацієнтів із впливом досліджуваного препарату менше 1 місяця мали розрахункову річну інтенсивність кровотеч (ABR) 24.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Профілактика</th> <th>На вимогу</th> <th>Всього</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пройшли скринінг</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>215</td> </tr> <tr> <td>Отримували туроктокогу альфа пегол</td> <td>175(100,0)</td> <td>12(100,0)</td> <td>186(100,0)</td> </tr> <tr> <td>Виключення з дослідження</td> <td>18(10,3)</td> <td>1(8,3)</td> <td>19(10,2)</td> </tr> <tr> <td>Побічні реакції</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Неефективна терапія</td> <td>11 (0,6)</td> <td>-</td> <td>1(0,5)</td> </tr> <tr> <td>Порушення режиму лікування</td> <td>3(1,7)</td> <td>1(8,3)</td> <td>4(2,2)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>4(2,3)</td> <td>-</td> <td>4(2,2)</td> </tr> <tr> <td>Критерії виключення</td> <td>10(5,7)</td> <td>-</td> <td>10(5,4)</td> </tr> <tr> <td>Кількість пацієнтів із застосуванням туроктокогу альфа пегол <1 місяця</td> <td>7(4,0)</td> <td>-</td> <td>7(3,8)</td> </tr> <tr> <td>Завершили випробування</td> <td>4(2,3)</td> <td>2(16,7)</td> <td>6(3,2)</td> </tr> <tr> <td>Популяція повного аналізу*</td> <td>175(100,0)</td> <td>12(100,0)</td> <td>186(100,0)</td> </tr> <tr> <td>Вибірка для аналізу безпеки*</td> <td>175(100,0)</td> <td>12(100,0)</td> <td>186(100,0)</td> </tr> <tr> <td>ФК сеанси</td> <td>24 (13,7)</td> <td>-</td> <td>24 (12,9)</td> </tr> <tr> <td>Залишили через хірургічне випробування</td> <td>16 (9,1)</td> <td>К 8,3)</td> <td>16(8,6)</td> </tr> <tr> <td>Роки у випробуванні**</td> <td>143</td> <td>16</td> <td>159</td> </tr> <tr> <td>ДЗ препарату у випробуванні</td> <td>13452</td> <td>662</td> <td>14114</td> </tr> </tbody> </table> <p>Під час візиту 6 один пацієнт змінив схему лікування з на вимогу на профілактичну. Пацієнт включається як у групу профілактики, так і в групу на вимогу у ППА (і ВАБ), а також для залежних від часу вимірювань, коли вони відбуваються, але враховується лише один раз у підсумку (всього) *Популяція повного аналізу та вибірка для аналізу безпеки складається з усіх пацієнтів, які застосовували туроктокогу альфа пегол. **Рік у випробуванні, за винятком часу в хірургічному випробуванні, якщо такий є. Символ «-» позначає нульові спостереження. ДЗ: дні застосування</p>		Профілактика	На вимогу	Всього	Пройшли скринінг	-	-	215	Отримували туроктокогу альфа пегол	175(100,0)	12(100,0)	186(100,0)	Виключення з дослідження	18(10,3)	1(8,3)	19(10,2)	Побічні реакції	-	-	-	Неефективна терапія	11 (0,6)	-	1(0,5)	Порушення режиму лікування	3(1,7)	1(8,3)	4(2,2)	Інше	4(2,3)	-	4(2,2)	Критерії виключення	10(5,7)	-	10(5,4)	Кількість пацієнтів із застосуванням туроктокогу альфа пегол <1 місяця	7(4,0)	-	7(3,8)	Завершили випробування	4(2,3)	2(16,7)	6(3,2)	Популяція повного аналізу*	175(100,0)	12(100,0)	186(100,0)	Вибірка для аналізу безпеки*	175(100,0)	12(100,0)	186(100,0)	ФК сеанси	24 (13,7)	-	24 (12,9)	Залишили через хірургічне випробування	16 (9,1)	К 8,3)	16(8,6)	Роки у випробуванні**	143	16	159	ДЗ препарату у випробуванні	13452	662	14114
	Профілактика	На вимогу	Всього																																																																		
Пройшли скринінг	-	-	215																																																																		
Отримували туроктокогу альфа пегол	175(100,0)	12(100,0)	186(100,0)																																																																		
Виключення з дослідження	18(10,3)	1(8,3)	19(10,2)																																																																		
Побічні реакції	-	-	-																																																																		
Неефективна терапія	11 (0,6)	-	1(0,5)																																																																		
Порушення режиму лікування	3(1,7)	1(8,3)	4(2,2)																																																																		
Інше	4(2,3)	-	4(2,2)																																																																		
Критерії виключення	10(5,7)	-	10(5,4)																																																																		
Кількість пацієнтів із застосуванням туроктокогу альфа пегол <1 місяця	7(4,0)	-	7(3,8)																																																																		
Завершили випробування	4(2,3)	2(16,7)	6(3,2)																																																																		
Популяція повного аналізу*	175(100,0)	12(100,0)	186(100,0)																																																																		
Вибірка для аналізу безпеки*	175(100,0)	12(100,0)	186(100,0)																																																																		
ФК сеанси	24 (13,7)	-	24 (12,9)																																																																		
Залишили через хірургічне випробування	16 (9,1)	К 8,3)	16(8,6)																																																																		
Роки у випробуванні**	143	16	159																																																																		
ДЗ препарату у випробуванні	13452	662	14114																																																																		

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Супутня основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити імуногенність туроктокогу альфа пегол у пацієнтів з гемофілією А, які раніше отримували лікування. • Оцінити клінічну ефективність туроктокогу альфа пегол у профілактиці кровотеч (кількість кровотеч під час профілактики). <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити клінічну ефективність туроктокогу альфа пегол при лікуванні кровотеч у пацієнтів з гемофілією А.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження фази 3 було багатоцентровим, багатонаціональним, відкритим, нерандомізованим дослідженням. Дослідження складалося з основної фази, за якою слідувала фаза продовження. Основна фаза дослідження включала групу на вимогу та групу профілактики (50 Од/кг туроктокогу альфа пегол кожний 4-й день). Лікування (на вимогу чи профілактика) було нерандомізованим і ґрунтувалося на виборі пацієнта та дослідника. Усі пацієнти були пацієнтами чоловічої статі, які раніше отримували лікування (віком 12-66 років) з гемофілією А і принаймні 150 днів застосовували ФVІІІ.</p> <p>Дослідження контролювалося спонсором за допомогою виїзних візитів, телефонних дзвінків та регулярної перевірки електронних індивідуальних реєстраційних карт (eCRF) з достатньою періодичністю для перевірки дотримання протоколу, повноти і точності даних, відповідності підзвітності щодо використання досліджуваного препарату та реєстрації побічних реакцій.</p> <p>Було проведено проміжний аналіз, де було прийнято рішення про збільшення розміру вибірки з початкових 120 до 160 пацієнтів у групі профілактичного лікування.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти-чоловіки з тяжкою вродженою гемофілією А (активність ФVІІІ нижче 1%, згідно з медичною документацією) • Задokumentована історія принаймні 150 ДЗ (днів застосування) інших препаратів ФVІІІ • Вік принаймні 12 років і маса тіла не менше 35 кг (крім Хорватії, Франції, Росії, Ізраїлю та Нідерландів, де нижня межа віку була 18 років)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Компанія «А/Т Ново Нордск» надала наступні досліджувані препарати: туроктоког альфа пегол 2000 Од/флакон 211 мкг/флакон у вигляді стерильного, ліофілізованого порошку в стабільному складі при температурі 2-8 °С (36-46 °F) у флаконі для одноразового використання для відновлення з 4,3 мл 0,9 % хлориду натрію (NaCl) для в/в ін'єкції. Схеми лікування в дослідженні включали профілактичне лікування кожний 4-й день 50 Од/кг маси тіла або лікування на вимогу. Усі кровотечі слід було лікувати дозами між 20 та 75 Од/кг маси тіла.</p> <p>Номери серій туроктокогу альфа пегол: AR40312, AR40320, AR40321, BR40135, BR40192, BR40293, BR40339, CR40062, CR40063.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано
15. Супутня терапія	-

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> Річна інтенсивність кровотеч для пацієнтів, які отримували профілактичне лікування Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол при застосуванні для лікування кровотечі оцінювався за чотирибальною шкалою для гемостатичної відповіді (відмінна, хороша, помірна і відсутність відповіді), зараховуючи відмінну і хорошу як успіх, помірну і відсутність відповіді як невдачу Кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$), (год), виходячи з підгрупи пацієнтів із повними ФК сеансами під час візитів 2 та 7 (розділені 28 тижнями).
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> Частота випадків інгібіторів ФVIII $\geq 0,6$ ОдБ Кількість побічних реакцій і серйозних побічних реакцій туроктоког альфа пегол- зв'язуючі антитіла Лабораторні показники, фізичне обстеження та основні показники стану організму
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <ul style="list-style-type: none"> У дослідженні було дві спільні первинні кінцеві точки для основної фази, які мали бути успішними, щоб дослідження було успішним. З початковими 120 пацієнтами, розрахункова потужність 97 % для першої спільної первинної кінцевої точки та потужність 79 % для другої спільної первинної кінцевої точки, очікувалось, що комбінована потужність для дослідження, становитиме приблизно $97\% * 79\% = 76\%$. Популяції для аналізу та виключені дані Вибірка для аналізу безпеки та популяція повного аналізу склалися з одних і тих самих пацієнтів, а саме всіх пацієнтів, які піддавалися впливу туроктокогу альфа пегол. <p>Жоден пацієнт не був виключений з будь-яких аналізів</p> <p>Статистичні аналізи</p> <ul style="list-style-type: none"> Повідомляється про частоту інгібіторів і надається одностороння верхня межа довірчого інтервалу 97,5 % на основі точного розрахунку для біноміального розподілу. Для розрахунку частоти інгібіторів чисельник включав усіх пацієнтів з нейтралізуючими антитілами (інгібіторами), тоді як знаменник включав усіх пацієнтів із мінімумом 50 застосувань плюс будь-яких пацієнтів з менш ніж 50 застосуваннями, але з інгібіторами. Про адекватну безпеку щодо інгібіторів можна було зробити висновок, коли верхня одностороння межа довірчого інтервалу 97,5 % була нижче 6,8 % Можна зробити висновок щодо профілактичного ефекту туроктокогу альфа пегол, якщо швидкість кровотечі була значно нижче 8,5. Нульова гіпотеза (H_0) була перевірена проти альтернативної гіпотези (H_A), як показано: H_0: АВР (річна інтенсивність кровотеч) $\geq 8,5$ проти H_A: АВР $< 8,5$. Кінцева точка була проаналізована за допомогою регресійної моделі Пуассона щодо кількості епізодів кровотечі на пацієнта, враховуючи надмірну дисперсію (використовуючи χ^2-квадрат Пірсона, поділений на ступені свободи) та використовуючи логарифмічну заплановану тривалість спостереження як зміщення. Оцінки річної інтенсивності кровотеч були надані з 95 % довірчими інтервалами. Ефективність на основі гемостатичної відповіді можна було зробити, якщо одностороння нижня межа довірчого інтервалу 97,5 % для показника успіху була б вище 65 %.

КОПІЯ

ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»29, Березняківська
Київ 02098, УкраїнаДиректор
Погодасва Д. М.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Досліджувану популяцію склали пацієнти чоловічої статі з тяжкою формою гемофілії А та середнім віком 31,1 року (від 12 до 66 років) на початку дослідження. Середня маса тіла всіх пацієнтів становила 75 кг (від 39,0 до 122 кг). Більшість пацієнтів були представниками білої раси (74,2 %); другою за чисельністю групою були азіати (18,8 %). Всього 24,7 % пацієнтів були з США, 11,8 % з Великобританії, 8,1 % з Японії, 7 % з Німеччини, тоді як решта пацієнтів були розподілені між іншими 18 країнами.</p> <p>Загалом у 65 (34,9 %) пацієнтів були клінічно значущі відхилення від норми з боку кістково-м'язової системи на початковому етапі, у трьох пацієнтів під час скринінгу були туроктоког альфа пегол- зв'язуючі антитіла. На початку дослідження 9 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до ВІЛ, 107 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до гепатиту С і 6 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до гепатиту В.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Продемонстровано профілактичний ефект при застосуванні 50 Од/кг кожні 4 дні. Річна інтенсивність кровотеч (ABR) оцінювалась як 3,70 (95 % ДІ: 2,94; 4,66), а медіана ABR – 1,33 (МКР (міжквартильний розмах): 0,00; 4,61). • Оцінений показник успішності лікування всіх кровотеч становив 84,2 (95 % ДІ: 80,0; 87,7), і гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол був підтверджений. • На першому ФК сеансі t$\frac{1}{2}$ становив 18,27 годин, на другому ФК сеансі t$\frac{1}{2}$ становив 18,18 годин (розділені 28 тижнями).
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Із 164 пацієнтів, які мали принаймні 50 днів застосування, у 1 пацієнта виникли інгібіторні антитіла проти ФVІІІ ($\geq 0,6$ ОдБ) після 93 днів застосування. Розрахунковий показник розвитку інгібіторів ФVІІІ становив 0,6 % з односторонньою верхньою межею довірчого інтервалу 97,5 % для частоти виникнення інгібіторів 3,8 %. Оскільки спостережувана частота була нижчою за попередньо визначену межу в 6,8 %, первинний тест на частоту розвитку інгібіторів ФVІІІ був успішним. • Всього було зареєстровано 474 побічних реакцій у 145 (78 %) пацієнтів, що відповідає коефіцієнту 2,97 побічні реакції на пацієнто-рік впливу. Найбільш поширеними реакціями був назофарингіт (зареєстрований у 27 пацієнтів [14,5 %]), головний біль (зареєстровано у 27 пацієнтів [14,5 %]), вірусна інфекція (зареєстрована у 14 пацієнтів [7,5 %]) та артралгія (зареєстрована у 11 пацієнтів [5,9 %]). • Дослідник оцінив загалом 30 побічних реакцій у 17 пацієнтів як можливо або ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, що відповідає частоті 0,19 реакцій на пацієнто-рік впливу. • Загалом у 13 (7,0 %) пацієнтів було зафіксовано 17 серйозних побічних реакцій. Дві з цих реакцій у 2 пацієнтів (інгібування фактора VІІІ та міжхребцевий дискит) оцінювалися дослідником як можливо або ймовірно пов'язані з випробуваним препаратом. • Станом на кінцеву дату для цього звіту жодного пацієнта не було вилучено з дослідження через побічні реакції. • П'ять пацієнтів у групі профілактики були в певний момент часу позитивними на зв'язуючі антитіла. З них 3 пацієнти мали зв'язуючі антитіла до прийому дози туроктокогу альфа пегол (при введенні у випробування), у 2 пацієнтів був позитивний результат тесту на зв'язуючі антитіла після лікування туроктокогу альфа пегол. Один

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕІТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>пацієнт був позитивним лише під час візиту 5, інший пацієнт був позитивним після візиту 10 і далі (з інгібіторами під час тих же відвідувань).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження не було тромбоемболічних явищ. • Алергічні реакції були зафіксовані як MESI (медичні явища, що представляють інтерес) у 6 пацієнтів, жодна з спостережуваних алергічних реакцій не потребувала системного лікування. У двох пацієнтів дослідник оцінив алергічні реакції як можливо або ймовірно пов'язані з туроктокогом альфа пегол. • Результати лабораторних параметрів безпеки та інші дослідження, пов'язані з безпекою, не вказували на клінічно значущі зміни в результаті лікування туроктокогом альфа пегол. • Жодного сигналу безпеки не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Жодного сигналу безпеки не спостерігалось. • Із 164 пацієнтів, які мали принаймні 50 днів застосування, у 1 пацієнта після 93 ДЗ виникли інгібуючі антитіла проти ФVIII. Розрахункова частота виникнення інгібіторів становила 0,6 % з односторонньою верхньою межею довірчого інтервалу 97,5 % для частоти виникнення інгібіторів 3,8 %. Оскільки цей показник був нижчим за попередньо визначену межу в 6,8 %, первинний тест на частоту розвитку інгібіторів був успішним. • Продемонстровано профілактичний ефект при застосуванні 50 ОД/кг кожні 4 дні. ABR оцінювалась як 3,70 (95% ДІ: 2,94; 4,66), а медіана ABR – 1,33 (МКР: 0,00; 4,61). • Розрахунковий показник успішності лікування всіх кровотеч становив 84,2 (95% ДІ: 80,0; 87,7), і гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол був підтверджений.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Мороз В.В.

(П. І. Б.)



Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська,
Київ 02098, Україна

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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, нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатонаціональне дослідження, що оцінює безпеку та ефективність, включаючи фармакокінетику туроктокогу альфа пегол при застосуванні для лікування та профілактики кровотечі у пацієнтів з гемофілією А (pathfinder™2) – Результати основної фази, частини 1 продовженої фази та проміжні дані частини 2 продовженої фази клінічного дослідження NN7088-3859 Прод 2 Додаток 2
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення	Дата початку: 30 січня 2012 року Дата завершення: клінічне дослідження досі триває.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

клінічного випробування				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бразилія, Хорватія, Данія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Малайзія, Нідерланди, Норвегія, Росія, Південна Корея, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Велика Британія, США.			
9. Кількість досліджуваних	<p>Після коригування розміру вибірки приблизно 172 пацієнтів планувалося включити до основної фази дослідження, включаючи принаймні 12 пацієнтів щодо лікування на вимогу та 160 пацієнтів щодо профілактичного лікування. Всього для цього дослідження було обстежено 215 пацієнтів і 186 з цих пацієнтів отримували дози туроктокогу альфа пегол, з яких 25 пацієнтів були підлітками (12-17 років) і 161 пацієнт був дорослим (18–70 років).</p> <p>Загалом 165 пацієнтів завершили основну фазу дослідження і 150 продовжили фазу додаткового лікування; 139 пацієнтів завершили 6-місячне лікування частини 1, і всі 139 пацієнтів продовжили участь в частині 2. Загалом 120 пацієнтів все ще перебували у частині 2 фази продовження, на момент припинення збору даних для цього проміжного аналізу.</p> <p>Загалом 51 пацієнта було виключено з дослідження до моменту припинення збору даних для цього проміжного аналізу: 21 у головній фазі, 11 у частині 1 фази продовження, та 19 у частині 2 фази продовження.</p> <p>Вибірка для аналізу безпеки та популяція повного аналізу були ідентичними і склалися з усіх 186 пацієнтів, які отримували туроктокогу альфа пегол. Таким чином, загалом до цих вибірок, які були проаналізовані було включено 186 пацієнтів. Жоден пацієнт не був виключений з жодного аналізу.</p>			
	туроктоког альфа пегол 50 Од/кг профілактика	туроктоког альфа пегол 75 Од/кг профілактика	туроктоког альфа пегол 20-75 Од/кг на вимогу	Всього
Пройшли скринінг				215
Отримували препарат*	177 (100,0)	61 (100,0)	12 (100,0)	186 (100,0)
Виключення з основної фази	20 (11,3)	НЗ	1 (8,3)	21 (11,3)
Неефективна терапія	1 (0,6)	НЗ	-	1 (0,5)
Порушення режиму лікування	3 (1,7)	НЗ	-	3 (1,6)
Інше	4 (2,3)	НЗ		4 (2,2)

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Критерії виключення	12 (6,8)	НЗ	1 (8,3)	13 (7,0)
Кількість пацієнтів із застосуванням препарату <1 місяця	6 (3,4)	НЗ	-	6 (3,2)
Зміна схеми лікування+	-	НЗ	1 (8,3)	1 (0,5)
Завершили основну фазу	155 (87,6)	НЗ	11 (91,7)	165 (88,7)
Не продовжили участь в продовженій фазі **	12 (6,8)	НЗ	7 (58,3)	150 (80,6)
Продовжили участь в продовженій фазі ++	143 (80,8)	НЗ	7 (58,3)	150 (80,6)
Розпочали частину 1 продовженої фази***	105 (59,3)	38 (62,3)	7 (58,3)	150 (80,6)
Були виключені з частини 1 продовженої фази	10 (5,6)	1 (1,6)	-	11 (5,9)
ПР	4 (2,3)	1 (1,6)	-	5 (2,7)
Інше	1 (0,6)	-	-	1 (0,5)
Критерії виключення	5 (2,8)	-	-	5 (2,7)
Зміна схеми лікування	-	9 (14,8)	-	9 (4,8)
Завершили частину 1 продовженої фази	104 (58,8)	28 (45,9)	7 (58,3)	139 (74,7)
Отримували препарат в частині 2 продовженої фази	109 (61,6)	52 (85,2)	5 (41,7)	139 (74,7)

КОПІЯ

ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Директор
Погодаєва Д. М.

Розпочали частину 2 продовженої фази 2***	94 (53,1)	40 (65,6)	5 (41,7)	139 (74,7)
Були виключені з частини 2 продовженої фази	11 (6,2)	6 (9,8)	2 (16,7)	19 (10,2)
Неефективна терапія	4 (2,3)	-	-	4 (2,2)
Інше	3 (1,7)	1 (1,6)	1 (8,3)	5 (2,7)
Критерії виключення	4 (2,3)	5 (8,2)	1 (8,3)	10 (5,4)
Зміна схеми лікування****				
At V17	12 (6,8)	-	2 (16,7)	14 (7,5)
Під час частини 2 продовженої фази	13 (7,3)	23 (37,7)	-	27 (14,5)
Залишилися в дослідженні на дату завершення обліку даних	93 (52,5)	24 (39,3)	3 (25,0)	120 (65,5)

* Кілька пацієнтів змінили схему лікування під час дослідження. Таким чином, пацієнт може бути включений до більш ніж однієї групи лікування, але лише один раз враховуватись у загальній кількості.

** ці пацієнти завершили основну фазу, але не будуть продовжувати участі у фазі продовження.

*** на цій схемі лікування

**** Q4D: Q4D -> Q7D, Q7D: Q7D -> Q4D, на вимогу: на вимогу -> Q4D.

+ 1 пацієнт продовжив курс Q4D.

++ суб'єкти дослідження, узагальнені за схемою лікування, згідно з якою вони завершили основну фазу.

№ 9 пацієнтів залишили рандомізацію та продовжили курс Q4D.

9 пацієнтів змінювали лікування більше одного разу під час частини 2 фази продовження.

Символ «-» позначає нульові спостереження. НЗ: Не застосовано.

ДЗ: дні застосування. ПР: побічна реакція

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098 Україна

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Для цього проміжного звіту, включаючи основну фазу, частину 1 фази продовження, та проміжні дані з частини 2 фази продовження:</p> <p>Супутні основні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити імуногенність туроктокогу альфа пегол у пацієнтів з гемофілією А, які раніше отримували лікування • Оцінити клінічну ефективність туроктокогу альфа пегол у профілактиці кровотеч (кількість кровотеч під час профілактики) <p>Другорядні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити клінічну ефективність туроктокогу альфа пегол при лікуванні кровотеч у пацієнтів з гемофілією А • Оцінити безпеку туроктокогу альфа пегол при застосуванні для профілактики кровотеч і лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією А.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це багатоцентрове, багатонаціональне відкрите дослідження. Усі пацієнти були чоловічої статі з тяжкою гемофілією А, які раніше отримували лікування (віком 12-66 років) і принаймні 150 днів застосовували ФVIII. Дослідження складалося з основного етапу, за яким слідувала фаза продовження. Основна фаза включала групу на вимогу (20-75 МО/кг) та групу профілактики (50 МО/кг туроктоког альфа пегол кожний 4-й день). Лікування (на вимогу чи профілактика) було нерандомізованим і ґрунтувалося на виборі пацієнта та дослідника. Фаза продовження клінічного дослідження включає дві частини. У частині 1 пацієнтам була запропонована можливість рандомізації щодо лікування кожні 7 днів (Q7D) або кожні 4 дні (Q4D) (рандомізація 2:1), якщо вони отримували профілактику Q4D туроктокогом альфа пегол на основній фазі дослідження і мали 0-2 кровотечі протягом останніх 6 місяців до переходу на фазу продовження. Пацієнти з 3-ма або більше кровотечами протягом останніх 6 місяців основної фази та пацієнти з низьким рівнем кровотечі, які не хотіли бути рандомізованими, продовжували лікування Q4D туроктокогом альфа пегол. Коли пацієнти закінчили частину 1 (6 місяців лікування), була відкрита частина 2 фази продовження. У частині 2 пацієнти могли продовжувати профілактику, але могли змінювати дозування між Q4D і Q7D. Дози для частин 1 та 2 фази продовження становили 50 МО/кг туроктокогу альфа пегол для профілактики Q4D та 75 МО/кг туроктокогу альфа пегол для профілактики Q7D. Пацієнти, які отримували лікування на вимогу протягом основної фази, повинні були продовжувати режим на вимогу на фазі продовження.</p> <p>Дослідження контролювалося спонсором за допомогою виїзних візитів, телефонних дзвінків та регулярної перевірки електронних індивідуальних реєстраційних карт (eCRF) з достатньою періодичністю для перевірки дотримання протоколу, повноти і точності даних, відповідності підзвітності щодо використання досліджуваного препарату та реєстрації побічних реакцій.</p> <p>Було проведено проміжний аналіз, де було прийнято рішення про збільшення розміру вибірки з початкових 120 до 160 пацієнтів у групі профілактичного лікування.</p> <p>Було проведено три попередні проміжні аналізи: (1) щоб вирішити, чи слід коригувати розмір вибірки; (2) для основної фази дослідження, коли всі пацієнти на профілактичному лікуванні досягли щонайменше 50 днів застосування (ДЗ); (3) після завершення частини 1 фази продовження, з акцентом на підгрупі рандомізованих пацієнтів у частині 1 фази</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098 Україна

	<p>продовження. Для проміжних аналізів (2) і (3) були підготовлені звіти про клінічні випробування.</p> <p>Поточний проміжний звіт містить аналіз усіх даних з основної фази та частини 1 фази продовження, разом із проміжними даними з частини 2 фази продовження.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти-чоловіки з тяжкою вродженою гемофілією А (активність ФVІІІ нижче 1%, згідно з медичною документацією) • Задokumentована історія принаймні 150 ДЗ (днів застосування) інших препаратів ФVІІІ • Вік принаймні 12 років і маса тіла не менше 35 кг (крім Хорватії, Франції, Росії, Ізраїлю та Нідерландів, де нижня межа віку була 18 років)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Компанія «А/Т Ново Нордиск» надала наступні досліджувані препарати: туроктоког альфа пегол 2000 МО/флакон і туроктоког альфа пегол 3000 МО/флакон у вигляді стерильного, ліофілізованого порошку в стабільному складі при температурі 2-8 °С (36-46 °F) у флаконі для одноразового використання для відновлення з 4,3 мл 0,9 % хлориду натрію (NaCl) для в/в ін'єкції.</p> <p>Схеми лікування в дослідженні включали профілактичне лікування кожні 4 дні 50 МО/кг (Q4D), кожні 7 днів 75 МО/кг (Q7D) або лікування на вимогу. Усі кровотечі слід лікувати дозами між 20 та 75 МО/кг маси тіла.</p> <p>Номери серій для туроктокогу альфа пегол (2000 МО/флакон): AR40312, AR40320, AR40321, BR40135, BR40192, BR40293, BR40339, BR40340, CR40062, CR40063, CR40162, CR40348, DR40073, DR40096, DR40102, DR40217, DR40231, DR40423, ER40029, ER40146, ER40200, FR40061, FR40074, FR40084 і FR40090</p> <p>Номери серій для туроктокогу альфа пегол (3000 МО/флакон): FR40125 та FR40426</p> <p>Номери серій NaCl (4,3 мл 0,9 %): 10580269, 147049, 147050, 151583, 189312, 193041, 198368, 204634, XB0222, XB0346, XB0441, XB0560 та XB0730</p> <p>Під час програми розробки виробництво лікарської речовини туроктокогу альфа пегол було перенесено на нове підприємство та оптимізовано процес виробництва лікарської речовини. Надалі «туроктокогу альфа пегол від основного процесу» та «туроктокогу альфа пегол від комерційного процесу» використовуються для позначення продуктів, вироблених до та після цих змін, відповідно.</p> <p>Станом на кінцеву дату, 15 серпня 2017 року, 49 пацієнтів перейшли з туроктокогу альфа пегол із основного процесу на туроктокогу альфа пегол із комерційного процесу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Частота кровотечі у річному обчисленні (ABR) • Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол при застосуванні для лікування кровотечі оцінювався за допомогою шкали для

Директор
Погодаєва Д. М.

КОМПАНІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	гемостатичної відповіді (відмінна, хороша, помірна і відсутність відповіді), зараховуючи відмінну і хорошу як успіх, помірну і відсутність відповіді як невдачу
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота випадків інгібіторів ФVIII $\geq 0,6$ ОБ • Кількість побічних реакцій (ПР) і серйозних побічних реакцій (СПР) • Туроктоког альфа пегол - зв'язуючі антитіла • Антитіла до поліетиленгліколю (ПЕГ). • Лабораторні показники, фізичне обстеження та основні показники стану організму
18. Статистичні методи	<p>Обсяг вибірки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження мало дві спільні первинні кінцеві точки для основної фази, які обидві мали бути успішними, щоб дослідження було успішним. Дві кінцеві точки вважалися приблизно незалежними, тому комбіновану статистичну потужність розраховували як добуток індивідуальної потужності для кожної спільної первинної кінцевої точки. Приблизно 172 пацієнтів планувалося включити до основної фази дослідження, включаючи принаймні 12 пацієнтів на лікування на вимогу та 160 пацієнтів на профілактичному лікуванні після коригування розміру вибірки в результаті проміжного аналізу. <p>Вибірки для аналізу та виключені дані</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вибірка для аналізу безпеки та популяція повного аналізу складалася з одних і тих самих пацієнтів, а саме всіх пацієнтів, які застосовували туроктоког альфа пегол . Жоден пацієнт не був виключений з будь-яких аналізів <p>Статистичні аналізи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повідомляється про частоту виникнення інгібіторів і надається одностороння верхня межа довірчого інтервалу 97,5 % на основі точного розрахунку для біноміального розподілу. Для розрахунку частоти виникнення інгібіторів чисельник включав усіх пацієнтів з нейтралізуючими антитілами (інгібіторами), тоді як знаменник включав усіх пацієнтів із мінімумом 50 застосувань плюс будь-яких пацієнтів з менш ніж 50 застосуваннями, але з інгібіторами. Про адекватну безпеку щодо інгібіторів можна було зробити висновок, коли верхня одностороння межа довірчого інтервалу 97,5 % була нижче 6,8 %. • Можна було зробити висновок щодо профілактичного ефекту туроктокогу альфа пегол, якщо швидкість кровотечі була значно нижче 8,5. Нульова гіпотеза (H0) була перевірена проти альтернативної гіпотези (HA), як показано: H0: ABR (річна інтенсивність кровотеч) $\geq 8,5$ проти HA: ABR $< 8,5$. Кінцева точка була проаналізована за допомогою регресійної моделі Пуассона щодо кількості епізодів кровотечі на пацієнта, враховуючи надмірну дисперсію (використовуючи хі-квадрат Пірсона, поділений на ступені свободи) та використовуючи логарифмічну заплановану тривалість спостереження як зміщення. Оцінки річної інтенсивності кровотеч були надані з 95 % довірчими інтервалами. • Ефективність на основі гемостатичної відповіді можна було зробити, якщо одностороння нижня межа довірчого інтервалу 97,5 % для показника успіху була б вище 65 %. • Інші кінцеві точки були представлені з використанням підсумкової статистики та графіків.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

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

Досліджувану популяцію склали пацієнти чоловічої статі з тяжкою формою гемофілії А та середнім віком 31,1 року (від 12 до 66 років) на початку дослідження. Середня маса тіла всіх пацієнтів становила 75,5 кг (від 39,0 до 122 кг). Більшість пацієнтів були представниками білої раси (74,2 %); другою за чисельністю групою були азіати (18,8 %). Всього 24,7 % пацієнтів були з США, 11,8 % з Великобританії, 8,1 % з Японії, 7 % з Німеччини, тоді як решта пацієнтів були розподілені між іншими 18 країнами.

Загалом у 55 (34,4 %) пацієнтів були клінічно значущі відхилення від норми з боку кістково-м'язової системи на початковому етапі, у трьох пацієнтів вже були наявні антитіла до туроктокогу альфа пегол, а у 13 пацієнтів раніше були визначені антитіла до ПЕГ до дозування туроктокогом альфа пегол. На початку дослідження 9 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до ВІЛ, 107 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до гепатиту С і 6 пацієнтів були позитивними щодо антитіл до гепатиту В.

	50	Од/кг 75	Од/кг 20-75	Всього
Кількість пацієнтів	177	61	12	186
Вік на вихідному рівні(роки)				
N	177	61	12	186
Середнє (СВ)	30,9 (12,6)	29,0 (13,8)	39,8	31,1
Медіана	25,0	24,0	43,0	25,0
Мін ; Макс	12 ; 66	13 ; 66	22 ; 60	12 ; 66
Країна, N (1)				
N	177 (100,0)	61 (100,0)	12 (100,0)	186
Австралія	4 (2,3)	2 (3,3)	-	4 (2,2)
Бразилія	4 (2,3)	-	-	4 (2,2)
Хорватія	3 (1,7)	1 (1,6)	-	3 (1,6)
Данія	6 (3,4)	3 (4,5)	-	6 (3,2)
Франція	4 (2,3)	3 (4,5)	-	4 (2,2)
Німеччина	13 (7,3)	3 (4,5)	-	13 (7,0)
Угорщина	10 (5,6)	-	-	10 (5,4)
Ізраїль	4 (2,3)	3 (4,5)	-	4 (2,2)
Італія	7 (4,0)	5 (8,2)	1 (8,3)	7 (3,3)
Японія	13 (7,3)	3 (4,5)	2 (16,7)	15 (8,1)
Корея, Республіка	5 (2,8)	-	-	5 (2,7)
Малайзія	5 (2,8)	2 (3,3)	-	5 (2,7)
Нідерланди	7 (4,0)	2 (3,3)	-	7 (3,3)
Норвегія	2 (1,1)	1 (1,6)	-	2 (1,1)
Росія	5 (2,8)	1 (1,6)	-	5 (2,7)
Іспанія	2 (1,1)	1 (1,6)	-	2 (1,1)
Швеція	1 (0,6)	-	-	1 (0,5)
Швейцарія	4 (2,3)	-	2 (16,7)	6 (3,2)
Тайвань	3 (1,7)	-	2 (16,7)	5 (2,7)
Туреччина	10 (5,6)	8 (13,1)	-	10 (5,4)
Об'єднане Королівство	22 (12,4)	11 (18,0)	-	22 (11,8)
Сполучені Штати Америки	43 (24,3)	12 (19,7)	5 (41,7)	46 (24,7)
Етнічна приналежність, N (1)				
N	177 (100,0)	61 (100,0)	12 (100,0)	186
Іспанського чи латино-	13 (7,3)	3 (4,5)	-	13 (7,0)
Не іспанського чи латино-	164 (92,7)	58 (95,1)	12 (100,0)	173 (93,0)
Раса, N (%)				

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Директор
Погодаєва Д. М.

	<table border="1"> <tr> <td>N</td> <td>177 (100,0)</td> <td>61 (100,0)</td> <td>12 (100,0)</td> <td>186</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна</td> <td>31 (17,5)</td> <td>6 (9,8)</td> <td>4 (33,3)</td> <td>35 (18,8)</td> </tr> <tr> <td>Представники негроїдної раси або 3</td> <td>(4,5)</td> <td>1 (1,6)</td> <td>3 (25,0)</td> <td>11 (5,5)</td> </tr> <tr> <td>Представники білої раси</td> <td>136 (76,8)</td> <td>54 (88,5)</td> <td>5 (41,7)</td> <td>138 (74,2)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>2 (1,1)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2 (1,1)</td> </tr> </table>	N	177 (100,0)	61 (100,0)	12 (100,0)	186	Монголоїдна	31 (17,5)	6 (9,8)	4 (33,3)	35 (18,8)	Представники негроїдної раси або 3	(4,5)	1 (1,6)	3 (25,0)	11 (5,5)	Представники білої раси	136 (76,8)	54 (88,5)	5 (41,7)	138 (74,2)	Інші	2 (1,1)	-	-	2 (1,1)
N	177 (100,0)	61 (100,0)	12 (100,0)	186																						
Монголоїдна	31 (17,5)	6 (9,8)	4 (33,3)	35 (18,8)																						
Представники негроїдної раси або 3	(4,5)	1 (1,6)	3 (25,0)	11 (5,5)																						
Представники білої раси	136 (76,8)	54 (88,5)	5 (41,7)	138 (74,2)																						
Інші	2 (1,1)	-	-	2 (1,1)																						
	<p>Суб'єкти дослідження можуть бути узагальнені для більш ніж одного лікування, якщо вони змінили режим під час дослідження.</p>																									
20. Результати ефективності	<p>Результати, засновані на кумулятивних даних, узгоджувалися з попереднім проміжними аналізами. Висновки щодо ефективності та фармакокінетики (збільшення активності фактору згортання крові) цього проміжного звіту про довготривале лікування туроктокогом альфа пегол (на основі даних з початку дослідження, якщо не вказано інше) були наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спільні первинні кінцеві точки продемонстрували ефективну гемостатичну профілактику за допомогою туроктокогу альфа пегол (щодо річної інтенсивності кровотеч) з низькою оціненою частотою виникнення інгібіторів ФVIII 0,6 %. • Продемонстровано профілактичний ефект при дозуванні 50 МО/кг Q4D; ABR оцінювалась як 2,60 кровотеч на пацієнто-рік (95 % ДІ: 2,06; 3,27), а медіана ABR оцінювалась як 0,99 кровотеч на пацієнто-рік (IQR: 0,00; 3,13). • Також було продемонстровано профілактичний ефект при дозуванні 75 МО/кг Q7D; ABR оцінювалась як 4,43 кровотечі на пацієнто-рік (95 % ДІ: 3,13; 6,29), а медіана ABR – 1,94 кровотечі на пацієнто-рік (IQR: 0,34; 6,52). • Розрахунковий показник успіху лікування всіх кровотеч становив 83,8% (95 % ДІ: 80,3; 86,8). • З 2479 кровотеч у дослідженні 80,8 % отримували 1 ін'єкцію туроктокогу альфа пегол, а 95,1 % – ≤ 2 ін'єкції. • Середнє річне споживання на пацієнта (включаючи профілактику, лікування кровотеч, незначні операції та ФК дози) становило 4835 МО/кг/рік для профілактики Q4D, 4242 МО/кг/рік для профілактики Q7D та 1549 МО/кг/рік для лікування на вимогу. • Збільшення активності фактору згортання крові було стабільним під час частини 2 фази продовження із середнім значенням від 0,020 до 0,030 (МО/мл)/(МО/кг) для хромогенного (PSS) аналізу під час кожного візиту. • Повідомлені пацієнтами результати від початкового рівня до частини 2 фази продовження показали незначні зміни порівняно з вихідним рівнем після 5 років лікування туроктокогом альфа пегол. • Для кінцевих показників економічного стану здоров'я пацієнти пропускали в середньому 2,4 дня школи/роботи (SD 14,4 днів), провели в середньому 0,6 дня в лікарні (SD 2,6 днів) і використовували засоби пересування в середньому 0,9 дня (SD 4,5 днів) під час частини 2 фази продовження. • Фармакокінетика (збільшення активності фактору згортання крові) та ефективність (річна інтенсивність кровотеч та гемостатичний ефект) туроктокогу альфа пегол від комерційного та основного процесу були порівнянними. 																									

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

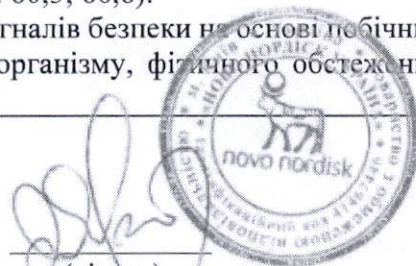
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом не було виявлено жодних сигналів безпеки на основі побічних реакцій, основних показників стану організму, фізичного обстеження або лабораторних результатів. • Результати лабораторних параметрів безпеки та інші дослідження, пов'язані з безпекою, не вказували на клінічно значущі зміни в результаті лікування туроктокогом альфа пегол. • Із 186 пацієнтів, які зазнали впливу туроктокогу альфа пегол протягом 644 років, у 1 пацієнта розвинулися інгібітори ФVІІІ ($\geq 0,6$ БО) після 93 днів застосування. Розрахунковий показник розвитку інгібіторів ФVІІІ становив 0,6 % з односторонньою верхньою межею довірчого інтервалу 97,5 % для частоти виникнення інгібіторів 3,7 %. Оскільки спостережувана частота була нижчою за попередньо визначену межу в 6,8 %, тест на частоту розвитку інгібіторів ФVІІІ продемонстрував достатню безпеку щодо інгібіторів. • Всього було зареєстровано 1602 ПР у 169 пацієнтів (90,9 %), що відповідає показнику 2,49 ПР на пацієнто-рік впливу. Найбільш поширеними реакціями були вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів (55 пацієнтів [29,6 %]), інфекція верхніх дихальних шляхів (35 пацієнтів [18,8 %]), артралгія (37 пацієнтів [19,9 %]), головний біль (41 пацієнт [22,0 %]) та діарея (23 пацієнти [12,4 %]). Загалом 68 ПР у 29 пацієнтів (15,6 %) були оцінені дослідником як можливо або ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом, що відповідає частоті 0,11 реакцій на пацієнто-рік впливу. • У 31 пацієнта (16,7 %) було зареєстровано 49 СПР. Дві з цих реакцій у 2 пацієнтів (інгібування фактора VІІІ та міжхребцевий дискит) оцінювалися дослідником як можливо або ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом. • Був один летальний випадок (метастатичний рак підшлункової залози), який дослідник і компанія «А/Т Ново Нордіск» визнали як малоімовірно пов'язаний із лікуванням туроктокогом альфа пегол. • Окрім того, що у пацієнта розвинулися інгібітори ФVІІІ, 5 пацієнтів були вилучені з дослідження через побічні реакції (метастатична карцинома підшлункової залози [смертельне явище], гепатоцелюлярна карцинома, виразка дванадцятипалої кишки, дорожньо-транспортна пригода і перелом щиколотки). Усі реакції були серйозними та, за винятком інгібіторів ФVІІІ, малоімовірно пов'язаними з туроктокогом альфа пегол за оцінкою дослідника і компанії «А/Т Ново Нордіск». • П'ять пацієнтів у групі профілактики були позитивними на антитіла до туроктокогу альфа пегол (усі під час ключової частини дослідження). З них 3 пацієнти мали антитіла до прийому дози туроктокогу альфа пегол (при введенні у випробування). У 2 пацієнтів був позитивний результат тесту на антитіла до туроктокогу альфа пегол після лікування туроктокогом альфа пегол; один пацієнт був позитивним лише під час візиту 5, інший пацієнт був позитивним після візиту 10 і далі (з інгібіторами під час тих же відвідувань). • У десяти пацієнтів під час дослідження розвинулись антитіла до ПЕГ, але жодні не були пов'язані з ПР. • Під час дослідження виникла одна підозрювана тромбоемболічна СПР, однак остаточного діагнозу не було, і дослідник і компанія «А/Т Ново Нордіск» повідомили, що зв'язок з туроктокогом альфа пегол «малоімовірний».
-------------------------------	--

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<ul style="list-style-type: none"> • Алергічні реакції були зареєстровані як MESI (медичні явища, що представляють інтерес) у 14 пацієнтів. У двох пацієнтів дослідник оцінив алергічні реакції (висип і легку еритему) як можливо або ймовірно пов'язані з туроктокогом альфа пегол. • Дані щодо безпеки (ПР) туроктокогу альфа пегол з комерційного процесу виявилися подібними з даними щодо безпеки туроктокогу альфа пегол з основного процесу.
22. Висновок (заключення)	<p>Розрахункова частота виникнення інгібіторів становила 0,6 % з односторонньою верхньою межею довірчого інтервалу 97,5 % для частоти виникнення інгібіторів 3,8 %. Оскільки цей показник був нижчим за попередньо визначену межу в 6,8 %, первинний тест на частоту розвитку інгібіторів продемонстрував достатню безпеку щодо інгібіторів.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для туроктокогу альфа пегол продемонстровано ефективну профілактику кровотеч; ABR оцінювалась як 2,60 кровотечі на пацієнто-рік (95 % ДІ: 2,06; 3,27) для дозування 50 МО/кг Q4D і 4,43 кровотечі на пацієнто-рік (95 % ДІ: 3,13; 6,29) для дозування 75 МО/кг Q7D. • Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол був продемонстрований з оцінкою успішності 83,8 % (95 % ДІ: 80,3; 86,8). • Загалом не було виявлено жодних сигналів безпеки на основі побічних реакцій, основних показників стану організму, фізичного обстеження або лабораторних результатів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Мороз В.В.
(П. І. Б.)

Директор
Погодасва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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 (Нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека туроктокогу альфа пегол під час хірургічних процедур у пацієнтів з гемофілією А NN7088-3860
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення	Дата початку: 03 серпня 2012 року Дата завершення: клінічне дослідження досі триває.

Директор
Погодєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

75

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Данія, Франція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Малайзія, Нідерланди, Швейцарія, Туреччина, Велика Британія та США.
9. Кількість досліджуваних	Для завершення дослідження планувалося щонайменше 10–15 пацієнтів, які перенесли 15 операцій. Загалом було обстежено 34 пацієнта, і всі 34 пацієнти отримували дослідний препарат, а 33 пацієнти завершили дослідження. Всього було виконано 45 операцій; 10 із 33 пацієнтів знову взяли участь у дослідженні: 4 пацієнти перенесли 2 операції, 3 пацієнти перенесли 3 операції, 1 пацієнт переніс 4 операції, а 2 пацієнти, які спочатку відмовилися, знову долучилися до дослідження, щоб зробити операцію пізніше. Популяція повного аналізу та вибірка для аналізу безпеки включали всіх 34 пацієнтів, які отримували дозу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> Оцінити гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол під час хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією А.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було багатоцентровим, багатонаціональним, відкритим, нерандомізованим, одногруповим дослідженням, яке оцінювало ефективність та безпеку туроктокогу альфа пегол під час хірургічних процедур у пацієнтів із тяжкою гемофілією А. Пацієнти, зареєстровані в цьому дослідженні, були набрані з ключового дослідження NN7088-3859 і тільки якщо вони отримали ≥ 5 доз туроктокогу альфа пегол. Пацієнтам запропонували взяти участь у випробуванні, якщо їм знадобиться серйозна операція. Загальна тривалість випробування становила 2-5 тижнів. Усі пацієнти пройшли скринінг за 0-3 тижні до операції. Операцію проводили на день 0. Протягом 1-6 днів післяопераційного періоду оцінки проводили щодня у дослідницькому центрі. Протягом 7-14 днів післяопераційного періоду оцінки проводили один раз у дослідницькому центрі. Якщо пізній післяопераційний період продовжився після 14 дня, дослідник/медична кваліфікована особа виконував графік відвідування пацієнта один раз на тиждень до завершення післяопераційного контролю. Після завершення цього випробування пацієнти повернулися до дослідження NN7088-3859. Ефективність туроктокогу альфа пегол під час хірургічних процедур оцінювали за 4-бальною шкалою «відмінно», «добре», «помірно» або «відсутність». Крім того, як частина оцінки ефективності були записані потреби в переливанні, споживання та оцінена крововтрата. Забір крові на активність ФVІІІ та лабораторні параметри безпеки проводили під час усіх відвідувань.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> Інформована згода, отримана перед будь-якими заходами, пов'язаними з випробуванням. (Заходи, пов'язані з випробуванням – це будь-яка процедура, яка не була б виконана під час звичайного ведення пацієнта.). Постійна участь у дослідженні NN7088-3859 та отримання ≥ 5 доз туроктокогу альфа пегол.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<ul style="list-style-type: none"> • Проведення серйозної операції, що вимагає щоденного моніторингу активності ФVIII та стану рани протягом ≥ 3 днів. • Пацієнт та/або юридично прийнятний представник здатний оцінити епізод кровотечі, вести електронний щоденник, здатний лікувати епізоди кровотечі вдома та іншим чином може виконувати процедури випробування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Компанія «А/Т Ново Нордіск» надала наступні досліджувані препарати: туроктоког альфа пегол 2000 МО/флакон у вигляді стерильного, ліофілізованого порошку в стабільному складі при температурі 2-8 °C (36-46 °F) у флаконі для одноразового використання для відновлення з 4,3 мл 0,9 % хлориду натрію (NaCl) для в/в ін'єкції.</p> <p>Номери серій для туроктокогу альфа пегол (2000 МО/флакон): AR40321, BR40192, BR40339, BR40340, CR40162, DR40073, DR40102, DR40423, ER40055, ER40200, FR40084.</p> <p>Номери серій для NaCl (4,3 мл 0,9 %): XB0222, XB0441, 147049, 189312, 193041, XB0346, XB0562.</p> <p>Дослідний препарат вводили у вигляді повільної болусної внутрішньовенної ін'єкції. Введення проводили як вдома, так і в стаціонарі. Дозування проводилося на розсуд дослідників (за винятком фіксованої дози 50 МО/кг під час першого відвідування). Рівень дози туроктокогу альфа пегол під час цього дослідження було обрано відповідно до рівнів активності ФVIII, рекомендованих рекомендаціями Всесвітньої федерації гемofilії (ВФГ). Залежно від типу операції та стандартної практики на місці могли знадобитися вищі рівні. Рекомендації ВФГ щодо бажаних рівнів ФVIII при великих хірургічних втручаннях є такими: до операції (день 0): 80-100 %; післяопераційні дні 1-3: 60-80 %; 4-6 дні: 40-60 %; 7-14 дні: 30-50 %. Для лікування епізоду кровотечі всім пацієнтам призначали дози 20-75 МО/кг. Максимальна доза, яку слід вводити пацієнту протягом 24 годин, становила 200 МО/кг.</p> <p>Під час програми розробки виробництво лікарської речовини туроктокогу альфа пегол було перенесено на нове підприємство та оптимізовано процес виробництва лікарської речовини. Надалі «туроктоког альфа пегол від основного процесу» та «туроктоког альфа пегол від комерційного процесу» використовуються для позначення продуктів, вироблених до та після цих змін, відповідно.</p> <p>Станом на кінцеву дату, 15 серпня 2017 року, 1 пацієнт перейшов з туроктокогу альфа пегол із основного процесу на туроктоког альфа пегол із комерційного процесу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол під час операції^a оцінювався за чотирибальною шкалою, за оцінкою дослідника/хірурга в день операції (чотирибальна шкала відповіді: відмінно/добре, помірно або відсутність відповіді)

Директор
Погодаєва Д. М.

ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<ul style="list-style-type: none"> • Приблизна втрата крові під час операції • Середнє споживання туроктокогу альфа пегол під час операції • Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол протягом 1–6 днів післяопераційного періоду • Середнє споживання туроктокогу альфа пегол протягом 1–6 днів післяопераційного періоду • Кількість переливань протягом післяопераційного періоду 1-6 днів • Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол у післяопераційний період 7-14 днів • Фармакоекономіка: тривалість перебування в лікарні та днів у відділенні інтенсивної терапії оцінюється наприкінці дослідження <p>^aПід час операції визначався час від «ножа до шкіри» до «останнього шва». День операції був визначений як день 0.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні реакції (ПР) і серйозні побічні реакції (СПР) , про які повідомлялося протягом періоду випробування • Частота випадків інгібіторів ФVIII ($\geq 0,6$ ОдБ)
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Формальних розрахунків розміру вибірки не проводилося. Розмір вибірки ґрунтувався на рекомендаціях рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) щодо клінічних досліджень рекомбінантних препаратів та препаратів ФVIII, отриманих із плазми людини. <p>Вибірки для аналізу та виключені дані</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вибірка для аналізу безпеки та популяція повного аналізу складалася з одних і тих самих пацієнтів, а саме всіх пацієнтів, які піддавалися впливу туроктокогу альфа пегол. Жоден пацієнт не був виключений з будь-яких аналізів <p>Статистичні аналізи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Усі кінцеві точки були підсумовані та перераховані. Жодних статистичних аналізів не планувалося і не проводилося
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Досліджувану популяцію складала чоловіки з гемофілією А із середнім віком 40,8 року (діапазон: 15–69 років).</p> <p>Один пацієнт був підлітком (15 років), а інші пацієнти були дорослими (≥ 18 років). Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 25,4 кг/м² (діапазон: 18,4–36,7 кг/м²). Більшість пацієнтів були представниками білої раси (28 пацієнтів; 82,4 %), тоді як 5 пацієнтів (14,7 %) були азіатами і 1 пацієнт (2,9 %) був чорношкірим або афроамериканцем. Пацієнти прибули з Австралії (1 пацієнт), Данії (1 пацієнт), Франції (3 пацієнта), Угорщини (3 пацієнта), Італії (1 пацієнт), Ізраїлю (1 пацієнт), Японії (4 пацієнта), Малайзії (1 пацієнт), Нідерландів (1 пацієнт), Швейцарії (1 пацієнт), Туреччини (3 пацієнта), Великобританії (8 пацієнтів) і США (6 пацієнтів).</p>
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Продемонстровано гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол під час операції. - Рівень успіху гемостатичного ефекту туроктокогу альфа пегол під час операції становив 95,6 %, оскільки 43 з 45 операцій мали ефект, оцінений як «відмінний» або «хороший». - Дві операції (4,4 %) мали ефект, оцінений як «помірний». - Усі операції ефективно проведені за допомогою туроктокогу альфа пегол, тобто без зміни схеми лікування. • Середня і медіанна оцінені крововтрати під час операції становили 339 мл та 50 мл відповідно, а діапазон становив від 0 до 4520 мл.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРІГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

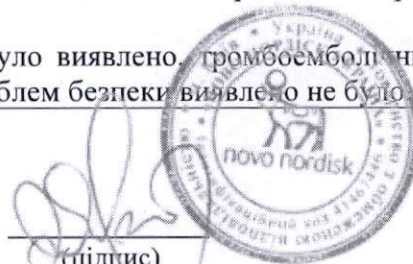
	<ul style="list-style-type: none"> • Передопераційна доза туроктокогу альфа пегол була призначена всім пацієнтам у день операції; середня доза становила 55,3 МО/кг (діапазон: 27,2-86,2 МО/кг). В 1 операції під час операції вводили дозу туроктокогу альфа пегол (20,7 МО/кг). У 29 операціях, післяопераційну дозу ввели в день операції; середня доза становила 31 МО/кг (діапазон: 10,1-58,8 МО/кг). • Показник успіху після операції був оцінений як «відмінний» або «хороший» у 3 з 4 епізодів кровотечі: 2 кровотечі протягом 1–6 днів після операції (1 оцінено як «добре», оцінка для іншого була відсутня) і 2 кровотечі протягом 7-14 днів після операції (один оцінений як «відмінно», інший як «добре»). • Середнє застосування туроктокогу альфа пегол на добу протягом 1–6 днів після операції становило 33,5 МО/кг (діапазон: 15,5–59,6 МО/кг). • Протягом 1-6 днів після операції загалом було проведено 9 переливань препаратів крові в 5 операціях. • Середня кількість днів у лікарні під час дослідження становила 10,11 днів (діапазон: 0–39 днів). Під час цього дослідження один пацієнт був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії; хворий госпіталізований на 1 добу.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • У 37 із 48 запланованих операцій було зафіксовано 118 побічних реакцій. • Більшість переважних випадків зустрічалися лише один-два рази. Найпоширенішими реакціями були закреп (про 11 операцій [23 %]) та нудота (про 6 операцій [12 %]). • Дослідник оцінив загалом 19 реакцій у 5 операціях як можливо або ймовірно пов'язані з туроктокогом альфа пегол . Більшість цих реакцій (17 з 19) були несерйозними побічними реакціями. • Повідомлялося про п'ять серйозних побічних реакцій. Про дві з цих реакцій (крововилив та ішемію) повідомлялося під час однієї операції, і дослідник оцінив їх як можливо пов'язані з досліджуваним препаратом. Інші серйозні побічні реакції були визнані як малоймовірно пов'язані з випробуванням препаратом. • Більшість побічних реакцій були оцінені як легкі або середнього ступеня тяжкості; 1 несерйозна побічна реакція (біль у кістках) була оцінена як серйозна і ймовірно пов'язана з досліджуваним препаратом. • Жодного пацієнта не було вилучено з дослідження через побічні реакції. • Дві побічні реакції (алергічний дерматит і пухир) були зареєстровані як MESI (медичні явища, що представляють інтерес); явища були оцінені як малоймовірно пов'язані з випробуванням препаратом. • Інгібіторів ФVІІІ не було виявлено і тромбоемболічних явищ не було. • Результати лабораторних параметрів безпеки та інші оцінки, пов'язані з безпекою, не вказували на клінічно значущі зміни в результаті застосування туроктокогу альфа пегол. • Один пацієнт був підданий впливу туроктокогу альфа пегол в результаті комерційного процесу; у пацієнта не було жодних побічних ефектів при лікуванні туроктокогом альфа пегол з комерційного процесу. • Жодних проблем безпеки виявлено не було.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Продемонстровано гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол під час операції. Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол був

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>оцінений як «відмінний» або «добрий» у 43 з 45 операцій (95,6 %) і як «помірний» у 2 операціях.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Також було продемонстровано гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол протягом післяопераційного періоду (1–6 та 7–14 дні). У ці періоди гемостатичний ефект оцінювався як «відмінний» або «добрий» у 3 з 4 епізодів кровотечі. Ефект не оцінювався в одному епізоді кровотечі. • Середня кількість днів у лікарні під час дослідження становила 10,11 днів (діапазон: 0–39 днів). Під час цього дослідження один пацієнт був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії; хворий госпіталізований на 1 добу. • Антитіл, що інгібують ФVIII, не було виявлено. тромбоемболічних явищ та інших клінічно значущих проблем безпеки виявлено не було.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Мороз В.В.
(П. І. Б.)

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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 (Нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатонаціональне відкрите неконтрольоване випробування з безпеки, ефективності та фармакокінетики туроктокогу альфа пеголу у дітей з тяжкою гемофілією А, які раніше проходили лікування (pathfinder™5) NN7088-3885
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення	Дата початку: 20 лютого 2013 року Дата завершення: клінічне дослідження досі триває.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

клінічного випробування																																																																	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Франція, Німеччина, Греція, Ізраїль, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Португалія, Швейцарія, Туреччина, Україна, Велика Британія, США																																																																
9. Кількість досліджуваних	<p>Популяція повного аналізу та вибірка для аналізу безпеки були ідентичними. Однак одного пацієнта (ідентифікаційний номер пацієнта 552003) було виключено з первинного аналізу та додаткового аналізу чутливості ABR, оскільки було виявлено, що цей пацієнт був включений неправильно через інгібуючі антитіла. Загалом було обстежено 72 пацієнта, 68 з яких зазнали впливу туроктокогу альфа пегол; вони були рівномірно розподілені між віковою групою 0–5 років та віковою групою 6–11 років (по 34 пацієнта в кожній). Решта 4 пацієнтів не пройшли скринінг та не піддавалися впливу туроктокогу альфа пегол. П'ять пацієнтів, усі у віковій групі 0–5 років, були виключені з дослідження під час основної фази. Жоден пацієнт не був виключений з дослідження під час фази продовження дослідження.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Маленькі діти (0 - 5 років)</th> <th>Старші діти (6 - 11 років)</th> <th>Всього</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пройшли скринінг</td> <td>37</td> <td>35</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Отримували препарат, N(%)</td> <td>34(100,0)</td> <td>34(100,0)</td> <td>68(100,0)</td> </tr> <tr> <td>Виключення з основної фази, N(%)</td> <td>5(14,7)</td> <td>0(0,0)</td> <td>5(7,4)</td> </tr> <tr> <td> Побічна реакція</td> <td>2(5,9)</td> <td>0(0,0)</td> <td>2(2,9)</td> </tr> <tr> <td> Інше</td> <td>2(5,9)</td> <td>0(0,0)</td> <td>2(2,9)</td> </tr> <tr> <td> Критерії виключення</td> <td>1(2,9)</td> <td>0(0,0)</td> <td>1(1,5)</td> </tr> <tr> <td>Завершили основну фазу, N(%)</td> <td>29(85,3)</td> <td>34(100,0)</td> <td>63(92,6)</td> </tr> <tr> <td>Продовжили участь в продовженій фазі, N(%)</td> <td>29(85,3)</td> <td>34(100,0)</td> <td>63(92,6)</td> </tr> <tr> <td>Були виключені з продовженої фази, N(%)</td> <td>0(0,0)</td> <td>0(0,0)</td> <td>0(0,0)</td> </tr> <tr> <td>Залишилися в дослідженні на дату завершення обліку даних для подання, N(%)</td> <td>29(85,3)</td> <td>34(100,0)</td> <td>63(92,6)</td> </tr> <tr> <td>Популяція повного аналізу, N(%)</td> <td>34(100,0)</td> <td>34(100,0)</td> <td>68(100,0)</td> </tr> <tr> <td>Вибірка для аналізу безпеки, N(%)</td> <td>34(100,0)</td> <td>34(100,0)</td> <td>68(100,0)</td> </tr> <tr> <td>Перенесли малу операцію, N*(%)</td> <td>9(26,5)</td> <td>13(38,2)</td> <td>22(32,4)</td> </tr> <tr> <td>Років в дослідженні</td> <td>106</td> <td>128</td> <td>234</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <tr> <td>ДЗ в дослідженні</td> <td>11140</td> <td>13481</td> <td>24621</td> </tr> </table> <p>* Мала операція під час випробування Популяція повного аналізу та вибірка для аналізу безпеки обоє складаються з усіх пацієнтів, які зазнали впливу N8-GP</p>		Маленькі діти (0 - 5 років)	Старші діти (6 - 11 років)	Всього	Пройшли скринінг	37	35	72	Отримували препарат, N(%)	34(100,0)	34(100,0)	68(100,0)	Виключення з основної фази, N(%)	5(14,7)	0(0,0)	5(7,4)	Побічна реакція	2(5,9)	0(0,0)	2(2,9)	Інше	2(5,9)	0(0,0)	2(2,9)	Критерії виключення	1(2,9)	0(0,0)	1(1,5)	Завершили основну фазу, N(%)	29(85,3)	34(100,0)	63(92,6)	Продовжили участь в продовженій фазі, N(%)	29(85,3)	34(100,0)	63(92,6)	Були виключені з продовженої фази, N(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	Залишилися в дослідженні на дату завершення обліку даних для подання, N(%)	29(85,3)	34(100,0)	63(92,6)	Популяція повного аналізу, N(%)	34(100,0)	34(100,0)	68(100,0)	Вибірка для аналізу безпеки, N(%)	34(100,0)	34(100,0)	68(100,0)	Перенесли малу операцію, N*(%)	9(26,5)	13(38,2)	22(32,4)	Років в дослідженні	106	128	234	ДЗ в дослідженні	11140	13481	24621
	Маленькі діти (0 - 5 років)	Старші діти (6 - 11 років)	Всього																																																														
Пройшли скринінг	37	35	72																																																														
Отримували препарат, N(%)	34(100,0)	34(100,0)	68(100,0)																																																														
Виключення з основної фази, N(%)	5(14,7)	0(0,0)	5(7,4)																																																														
Побічна реакція	2(5,9)	0(0,0)	2(2,9)																																																														
Інше	2(5,9)	0(0,0)	2(2,9)																																																														
Критерії виключення	1(2,9)	0(0,0)	1(1,5)																																																														
Завершили основну фазу, N(%)	29(85,3)	34(100,0)	63(92,6)																																																														
Продовжили участь в продовженій фазі, N(%)	29(85,3)	34(100,0)	63(92,6)																																																														
Були виключені з продовженої фази, N(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)																																																														
Залишилися в дослідженні на дату завершення обліку даних для подання, N(%)	29(85,3)	34(100,0)	63(92,6)																																																														
Популяція повного аналізу, N(%)	34(100,0)	34(100,0)	68(100,0)																																																														
Вибірка для аналізу безпеки, N(%)	34(100,0)	34(100,0)	68(100,0)																																																														
Перенесли малу операцію, N*(%)	9(26,5)	13(38,2)	22(32,4)																																																														
Років в дослідженні	106	128	234																																																														
ДЗ в дослідженні	11140	13481	24621																																																														
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити імуногенність туроктокогу альфа пегол <p>Другорядні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку, крім імуногенності туроктокогу альфа пегол • Оцінити ефективність туроктокогу альфа пегол профілактиці та лікуванні епізодів кровотечі 																																																																

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098 Україна

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити фармакокінетичні властивості туроктокогу альфа пегол та порівняти з попереднім препаратом ФVІІІ (лише фармакокінетичні оцінки) • Підтримка популяційної моделі ФК для туроктокогу альфа пегол (тільки ФК оцінки) • Оцінити результати лікування за оцінкою пацієнта (PRO)
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це багатонаціональне відкрите неконтрольоване дослідження з однією групою для оцінки безпеки, включаючи імуногенність, ефективності та фармакокінетики туроктокогу альфа пегол. Досліджуваний препарат був призначений для профілактики та лікування епізодів кровотечі пацієнтам віком до 12 років із тяжкою гемофілією А, які мали >50 (вікова група 0-5 років) або >150 (6-11-річна вікова група) днів застосування (ДЗ) з попереднім препаратом ФVІІІ. Один ДЗ визначався як будь-який день, протягом якого пацієнт застосовував туроктоког альфа пегол, незалежно від частоти дози протягом 24 годин. Дослідження складалося з основної фази та фази продовження. Тривалість основної фази для кожного пацієнта становила приблизно 26 тижнів (що відповідає 50 ДЗ). Після завершення основної фази пацієнти могли взяти участь у продовженій фазі, яка триватиме до тих пір, поки туроктоког альфа пегол не стане комерційно доступним у відповідних країнах, або доки програма туроктокогу альфа пегол не буде припинена, або доки це не буде вимагатися національним законодавством. Дослідження контролювалося спонсором за допомогою виїзних візитів, телефонних дзвінків та регулярної перевірки електронних індивідуальних реєстраційних карт (eCRF) з достатньою періодичністю для перевірки дотримання протоколу, повноти і точності даних, відповідності підзвітності щодо використання досліджуваного препарату та реєстрації побічних реакцій.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти-чоловіки з тяжкою вродженою гемофілією А (активність ФVІІІ нижче 1 %) • Вага більше або дорівнює 10 кг • Задokumentований анамнез > 50 ДЗ до препаратів ФVІІІ для пацієнтів у віці 0–5 років та > 150 ДЗ до препаратів ФVІІІ для пацієнтів віком 6–11 років
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Туроктоког альфа пегол постачався компанією «А/Т Ново Нордиск», у вигляді стерильного, ліофілізованого порошку у стабільному складі для одноразового використання при температурі 2–8 °С (36–46 °F) з номінальним вмістом 500 МО/флакон або 2000 МО/флакон для відновлення з 4,3 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (NaCl) для внутрішньовенного введення. Режим дозування в групі профілактики становив 60 МО/кг двічі на тиждень з діапазоном доз 50–75 МО/кг.</p> <p>Номери серій для туроктокогу альфа пегол (500 МО/флакон): BR40084, BR40083, BR40085, CR40094, DR40318, FR40065.</p> <p>Номери серій для туроктокогу альфа пегол (2000 МО/флакон): BR40192, BR40339, CR40062, CR40063, CR40162, DR40073, BR40293, DR40217, DR40231, DR40423, ER40029, ER40055, ER40200, FR40061, FR40074, FR40084</p> <p>Номери серій для NaCl (4,3 мл 0,9%): B5UDA50, B5UDA49, B5UDA48, C5UAL16, D5U3109, D5UM769, E5UHV82.</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол при застосуванні для лікування епізодів кровотечі • Кількість епізодів кровотечі під час профілактичного лікування туроктокогу альфа пегол (частота кровотечі у річному обчисленні, ABR) • Застосування туроктокогу альфа пегол на епізод кровотечі (кількість ін'єкцій та МО/кг) • Застосування туроктокогу альфа пегол під час профілактики (кількість ін'єкцій та МО/кг на місяць і рік) • Фармакокінетичні кінцеві точки (поступове відновлення, площа під кривою, кінцевий період напіввиведення та кліренс) розглядаються в звіті з клінічного дослідження основної фази.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота виникнення інгібіторних антитіл проти ФVIII $\geq 0,6$ одиниць Бетезда (ОБ) під час основної фази дослідження (з 0-26 тижнів лікування) (розглядається в звіті з клінічного дослідження основної фази) • Частота виникнення інгібіторних антитіл проти ФVIII $\geq 0,6$ ОБ під час складеної основної фази та продовженої фази • Частота виникнення побічних реакцій (ПР), включаючи серйозні побічні реакції (СПР), про які повідомлялося під час основної та поточної продовженої фази
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Формальних розрахунків розміру вибірки не проводилося. Розмір вибірки ґрунтувався на рекомендаціях Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА): «Керівництво з клінічного дослідження рекомбінантних препаратів фактору VIII, отриманих із плазми людини» (2011). <p>Популяції для аналізу та виключені дані</p> <ul style="list-style-type: none"> • Популяція повного аналізу: усі пацієнти дослідження, які були визначені для лікування, для яких була оцінена принаймні одна з кінцевих точок фармакокінетики або ефективності, були включені до популяції повного аналізу. Пацієнти популяції повного аналізу були проаналізовані відповідно до отриманого лікування. • Вибірка для аналізу безпеки: усі пацієнти, які зазнали впливу принаймні однієї дози досліджуваного продукту, були включені до вибірки для аналізу безпеки. Пацієнтів дослідження аналізували відповідно до отриманого лікування. Популяція повного аналізу та вибірка для аналізу безпеки були ідентичними. Жоден пацієнт не був виключений з жодного з двох аналізів; однак один пацієнт (ідентифікаційний номер пацієнта 552003) був виключений з первинного аналізу та додаткового аналізу чутливості ABR. Виявлено, що цей пацієнт був включений неправильно через інгібіторні антитіла. <p>Статистичні аналізи</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<ul style="list-style-type: none"> • Рівень інгібіторів ФVIII розраховували шляхом ділення кількості пацієнтів з інгібіторними антитілами на кількість пацієнтів з принаймні 50 ДЗ. Крім того, будь-які суб'єкти дослідження, у яких виникли інгібіторні антитіла до 50 ДЗ, також повинні бути додані до знаменника при розрахунку частоти виникнення інгібіторів (крім пацієнта ІН 552003). На основі точного розрахунку для біноміального розподілу було надано односторонню верхню межу довіри 97,5 %. Розрахунковий показник розвитку інгібіторів кінцевої точки проти ФVIII $\geq 0,6$ ОБ протягом складеної основної фази та поточної продовженої фази був доданий до блокування бази даних, як зазначено в плані статистичного аналізу. • Гемостатична реакція була проаналізована за допомогою логістичної регресії з урахуванням повторних вимірів у пацієнта, припускаючи робочу кореляцію складеної симетрії. • Розрахункові ABR були розраховані на основі регресійної моделі Пуассона з віковою групою як фактором, що допускає надмірну дисперсію та з використанням тривалості лікування як зміщення. • Усі кінцеві точки ефективності були підсумовані загалом і за віковими групами (діти 0–5 років під час скринінгу та діти 6–11 років під час скринінгу). Підсумки для безперервних кінцевих точок включали загальну кількість (N), середнє значення (SD), медіану та мін/макс., а для ФК кінцевих точок також середнє геометричне та KB%. Підсумки для дискретних кінцевих точок включали N, кількість (n) і відсотки (%) для кожної категорії результатів.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Досліджувану популяцію склали пацієнти-діти чоловічої статі з тяжкою формою гемофілії А, набрані з 15 країн світу. Більшість пацієнтів були представниками білої раси (80,9 %), другою за чисельністю групою були азіати (7,4 %). Іншу частину популяції клінічного дослідження було віднесено до категорії «чорношкірі або афроамериканці» (4,4 %), «інші» (2,9 %) або не повідомлені, тобто «недоступні» (4,4 %). На початковому етапі для пацієнтів вікової групи 0–5 років характерний середній (діапазон) вік 3,0 (1–5) років, зріст: 99,3 (80,0–120,0) см і маса тіла: 16,1 (10,9–23,0) кг. Для порівняння, середній вік пацієнтів вікової групи 6–11 років був: 8,9 (6–11) років, середній зріст: 136,0 (111,1–160,5) см, маса тіла: 34,1 (17,0–60,4) кг.</p> <p>До залучення до дослідження 65 пацієнтів (96% ППА) проходили профілактичне лікування (61 пацієнт отримував рекомбінантні препарати ФVIII та 4 пацієнти отримували препарати ФVIII, отримані з плазми крові). Решта 3 пацієнтів (4 %; всі у віці 0–5 років група) проходили лікування на вимогу. На початку дослідження 6 (8,8 %) пацієнтів (по 3 у кожній віковій групі) мали клінічно значущі відхилення від норми з боку кістково-м'язової системи на початку дослідження, можливо, пов'язані з їх станом щодо гемофілію А.</p> <p>Усі пацієнти мали негативний тест на ВІЛ та гепатит С на початку дослідження.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 14 (20,6 %) пацієнтів під час дослідження не було жодного епізоду кровотечі. У решти 54 пацієнтів (79,4 %) під час дослідження було проліковано 282 кровотечі. Усі кровотечі були класифіковані як легкі/помірні, за винятком 3 тяжких кровотеч. Більшість (66,3 %) кровотеч були травматичними.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

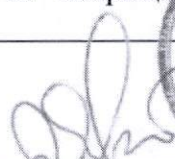
	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінений показник успіху гемостатичного ефекту туроктокогу альфа пегол для лікування епізодів кровотечі становив 80,9 % (включаючи n=8 відсутні спостережень, які враховуються як «невдачі»). • Загалом 249 (88,3 %) епізодів кровотечі лікували ≤ 2 ін'єкціями туроктокогу альфа пегол. Середня (діапазон) доза для лікування кровотеч за допомогою 1 або 2 ін'єкцій становила 78,9 (44,9-142,9) МО/кг у віковій групі 0–5 років і 72,5 (29,7–146,8) МО/кг у віковій групі 6–11 років. • Розрахункова середня річна інтенсивність кровотеч (ABR) у дослідженні становила 1,20 кровотеч/пацієнта/рік (медіана ABR становила 0,98 кровотеч/пацієнт/рік). Для 65 (96 %) пацієнтів, які раніше отримували профілактичне лікування, спостережуваний середній показник ABR під час дослідження становив 2,39 кровотеч/пацієнта/рік порівняно з історичним показником ABR 6,37 кровотеч/пацієнта/рік. • З 13 пацієнтів, які повідомили про суглоб-мішень на початку дослідження, 7 (53,8 %) пацієнтів не повідомляли про жодні епізоди кровотечі в суглобі-мішені під час дослідження. • Загальна кількість профілактичних ін'єкцій склала 24240 із середньою дозою 64,6 МО/кг, що близько до встановленої протоколом дози 60 МО/кг. • Результати, про які повідомляли пацієнти вказували на загальне покращення якості життя, а також на покращення задоволеності лікуванням. • Не було жодної видимої різниці щодо ефективності між туроктокогом альфа пегол від комерційного процесу та туроктокогом альфа пегол від основного процесу.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження не було виявлено підтверджених інгібіторних антитіл (ФVIII $\geq 0,6$ BU). • Всього було зареєстровано 683 ПР у 65 (95,6 %) пацієнтів, що відповідає показнику 2,92 ПР на пацієнто-рік впливу. Найчастішими ПР [ПР на пацієнто-рік впливу] були інфекції верхніх дихальних шляхів (42 [0,18]), вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів (40 [0,17]), кашель (28 [0,12]), пірексія (24 [0,10]) та носові кровотечі (20 [0,09]). • Загалом, 15 із 683 ПР (2,2 %) були оцінені дослідником як можливо або ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом. Ці ПР були переважно у віковій групі 0–5 років (12 ПР [0,11] зареєстровано у 7 пацієнтів) порівняно з 3 ПР [0,02], про які повідомлялося у 3 пацієнтів у віковій групі 6–11 років. • Більшість усіх ПР були оцінені як легкі (576 ПР [2,46]) або помірні (96 ПР [0,41]). Про решту 11 ПР [0,05] повідомлялося як тяжкі. • Загалом у 15 (22,1 %) пацієнтів було зареєстровано 17 [0,07] СПР, з яких дослідник оцінив 2 СПР (гіперчутливість і кровотеча), як ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом. • Всього було повідомлено про 16 [0,07] MESI у 10 (14,7%) пацієнтів. Повідомлялося, що дев'ять із цих MESI, можливо або ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом. • Два пацієнти у віковій групі 0–5 років були виключені з дослідження через ПР: 1 кровотеча (дослідник оцінив як ймовірно пов'язану з туроктокогом альфа пегол) і 1 набряк суглоба (за оцінкою дослідника як мало ймовірно пов'язаний з туроктокогом альфа пегол). Обидві реакції пройшли. Крім того, 1 пацієнт був вилучений відповідно до критерію

Директор
Погодаєва Д. М.

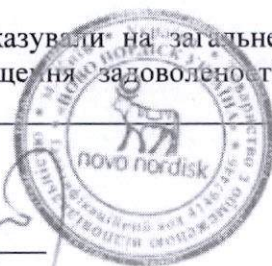
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>відміни № 3 «алергія/анафілаксія, пов'язана з випробуванням препаратом».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження не було тромбоемболічних подій. • Низький титр позитивних антитіл до туроктокогу альфа пегол був зареєстрований у 3 пацієнтів: 2 пацієнтів до застосування та під час участі у випробуванні та 1 пацієнт після 27 ДЗ. • Загалом у 21 (30,9 %) пацієнта були позитивні антитіла до ПЕГ до застосування туроктокогу альфа пегол. У п'яти пацієнтів було виміряно низький титр позитивного результату після застосування туроктокогу альфа пегол; 4 з них також були позитивними до застосування туроктокогу альфа пегол. • Результати лабораторних параметрів безпеки та інші дослідження, пов'язані з безпекою, не вказували на клінічно значущі зміни в результаті лікування туроктокогом альфа пегол. • Сигналів безпеки не виявлено. • Дані про безпеку туроктокогу альфа пегол з комерційного процесу узгоджувалися з даними щодо безпеки туроктокогу альфа пегол від основного процесу.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Не було виявлено підтверджених інгібіторних антитіл ($\text{FVIII} \geq 0,6 \text{ ОБ}$). • Сигналів безпеки не виявлено. • Всього було помічено 17 СПР, 2 з яких, на думку дослідника, 2 були пов'язані із застосуванням туроктокогу альфа пегол. • Профілактичне лікування за допомогою туроктокогу альфа пегол виявилось ефективним, про що свідчить розрахункове середнє значення ABR 1,20 і медіана ABR 0,98. <p>Гемостатичний ефект туроктокогу альфа пегол був продемонстрований оціночним рівнем успіху в 80,9 % (83,3 % без урахування «відсутності» як невдачі) у лікуванні епізодів кровотечі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Результати, про які повідомляли пацієнти, вказували на загальне покращення якості життя, а також на покращення задоволеності лікуванням.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)

Мороз В.В.
(П. І. Б.)



Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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, нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, порівняльне, подвійне сліпе, рандомізоване перехресне дослідження, що вивчає фармакокінетику та безпеку одноразової дози туроктокогу альфа пегол від основного процесу та туроктокогу альфа пегол від комерційного процесу у пацієнтів з тяжкою гемофілією А NN7088-4033
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення	Дата початку: 04 жовтня 2016 року (перше відвідування пацієнта) Дата завершення: 07 квітня 2017 року (останнє відвідування пацієнта)

Директор
Погодаєва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Данія, Франція, Німеччина, Нідерланди, Іспанія, США.
9. Кількість досліджуваних	Загалом 22 пацієнти пройшли скринінг для отримання туроктокогу альфа пегол від основного процесу та туроктокогу альфа пегол від комерційного процесу в рандомізованому перехресному дизайні для 18 пацієнтів для завершення двох ФК сеансів. (Це потрібно для того, щоб забезпечити адекватне порівняння фармакокінетики між туроктокогом альфа пегол з основного процесу та з комерційного процесу.) Один із цих пацієнтів не пройшов скринінг через критерій виключення № 5 (розлад, за винятком станів, пов'язаних з гемофілією А, які, на думку дослідника, поставили під загрозу безпеку пацієнта або дотримання протоколу). Таким чином, 21 пацієнт був рандомізований для дослідження. Усі 21 пацієнт, які застосовували туроктоког альфа пегол, завершили дослідження. Усі 21 пацієнт, які застосовували туроктоког альфа пегол, були включені до вибірки для аналізу безпеки. Один (1) пацієнт був виключений з первинного аналізу, оскільки його ФК профіль для туроктокогу альфа пегол від основного процесу не був репрезентативним для профілю одноразової дози внутрішньовенного введення. Жоден пацієнт не був вилучений після застосування туроктокогу альфа пегол.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити та порівняти фармакокінетику одноразової дози туроктокогу альфа пегол із основного процесу з туроктокогом альфа пегол із комерційного процесу, кожна з яких застосовувалась у вигляді внутрішньовенного введення 50 Од/кг пацієнтам із тяжкою гемофілією А. <p>Вторинна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку туроктокогу альфа пегол від основного процесу та туроктокогу альфа пегол від комерційного процесу після одноразового внутрішньовенного введення доз 50 Од/кг пацієнтам із тяжкою гемофілією А.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було багатоцентровим, порівняльним, подвійним сліпим, рандомізованим перехресним дослідженням, яке досліджувало фармакокінетику одноразової дози та безпеку туроктокогу альфа пегол від основного процесу та туроктокогу альфа пегол від комерційного процесу у пацієнтів із тяжкою гемофілією А. Пацієнти, зареєстровані у цьому дослідженні були залучені з NN7088-3859, це були пацієнти чоловічої статі з тяжкою вродженою гемофілією А (активність ФVІІІ <1%) без попередніх/анамнезних чи поточних інгібіторів ФVІІІ та лікування >150 задокументованих днів застосування препаратів ФVІІІ. Загальна тривалість дослідження для одного пацієнта мала становити 3–9 тижнів (включаючи період скринінгу максимум 28 днів).</p> <p>У дослідженні були оцінені дві серії туроктокогу альфа пегол, тобто одна серія туроктокогу альфа пегол із основного процесу (2000 МО/флакон) та одна серія туроктокогу альфа пегол із комерційного процесу (2000 МО/флакон).</p>

Директор
Дозза Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	Дослідження складалося з 4 візитів, включаючи один скринінговий візит (візит 1) та один візит в кінці випробування (візит 4). Було два ідентичних ФК сеансів, кожен з яких складався з 5 днів (візити 2 та 3). Візит 4 (кінець випробування) мав бути виконаний відразу після забору останнього зразка крові під час візиту 3, тобто через 96 годин після прийому дози під час візиту 3. Наприкінці випробування пацієнти повинні були повернутися до NN7088-3859 дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Постійна участь у дослідженні NN7088-3859 • Пацієнти-чоловіки з тяжкою вродженою гемофілією А (активність ФVIII нижче 1 %, згідно з медичною документацією) • Задокументована історія принаймні 150 ДЗ інших препаратів ФVIII • Принаймні 12 років і маса тіла не менше 35 кг (крім Хорватії, Франції, Росії, Ізраїлю та Нідерландів, де нижня межа віку була 18 років)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Наступні досліджувані лікарські засоби використовувалися в дослідженні та поставлялися компанією «А/Т Ново Нордиск»: туроктоког альфа пегол 2000 МО/флакон із основного процесу та туроктоког альфа пегол 2000 МО/флакон із комерційного процесу, туроктоког альфа пегол поставлявся у вигляді стерильного, ліофілізованого порошку в стабільному складі при температурі 2-8 °C (36-46 °F) у флаконі для одноразового використання для відновлення з 4,3 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду для внутрішньовенних ін'єкцій. Вибір дози для туроктокогу альфа пегол у 50 МО/кг під час ФК сеансів був заснований на рекомендаціях Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) та на попередньому досвіді дослідження NN7088-3859.</p> <p>Номери серій для туроктокогу альфа пегол: ER40200 і FR40074.</p> <p>Туроктоког альфа пегол із основного процесу використовувався для домашнього лікування та для лікування епізодів кровотечі (вдома чи у місці проведення дослідження) під час дослідження. Усі пацієнти та/або особи, які доглядали за ними, були проінструктовані дослідником або уповноваженим персоналом центру, як проводити введення препарату вдома перед першим введенням туроктокогу альфа пегол вдома.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Одна серія туроктокогу альфа пегол із основного процесу (2000 МО/флакон).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Площа під кривою активність-час ФVIII від 0 до 96 год після ін'єкції - доза нормалізована до 50 Од/кг ($AUC_{0-96 \text{ год}}$, норма)
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Показник виникнення інгібіторів ФVIII ($\geq 0,6$ ОдБ) • Кількість побічних реакцій (ПР), включаючи серйозні побічні реакції (СПР) та медичні події, що становлять особливий інтерес (MESI)
18. Статистичні методи	Обсяг вибірки На основі даних дослідження NN7088-3859, щонайменше 18 пацієнтів мали отримати кожен препарат у рандомізованому, перехресному дизайні, щоб забезпечити адекватне порівняння фармакокінетики

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРГАНІЗАЦІЇ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098 Україна

показників між туроктокогом альфа пегол з основного та туроктокогом альфа пегол з комерційного процесу. Можна припустити, що варіація у того самого пацієнта коефіцієнта варіації (CV) для $AUC_{0-96\text{год}}$ становить до 12 %. Виходячи з цього припущення, потужність буде вище 90 %, щоб отримати 90 % довірчий інтервал відношення $AUC_{0-96\text{год}}$, норма (нормалізована доза до 50 МО/кг) повинна бути в межах 80-125%, враховуючи справжнє співвідношення 1.1 для первинної кінцевої точки з мінімум 18 пацієнтами. Таким чином, 18 пацієнтів було визнано достатніми для цього дослідження.

Вибірki для аналізу та виключені дані

Вибірka для аналізу безпеки та популяція повного аналізу були ідентичними і склалися з усіх пацієнтів, які отримували дозу. Один (1) пацієнт був виключений з первинного ФК аналізу.

Статистичні аналізи

- Первинна кінцева точка (на основі хромогенного аналізу) для кожного ФК сеансу: площа під кривою активність-час ФVIII від 0 до 96 годин після ін'єкції – доза нормалізована до 50 МО/кг ($AUC_{0-96\text{ год}}$, норма). Усі AUC були розраховані за трапецієподібним методом на основі фактичної активності ФVIII та фактичних моментів часу. AUC від 0 до 96 годин ($AUC_{0-96\text{год}}$) розраховували як площу під кривою активність-час ФVIII від 0 до 96 годин на основі всіх даних до останньої вимірюваної активності. Активність у момент часу 0 була оцінена шляхом логарифмічно-лінійної зворотної екстраполяції двох початкових операцій після застосування. Якщо друге значення було вищим за перше, воно використовувалося як рівень активності в момент часу 0.

Якщо активності ФVIII були недоступні протягом усього інтервалу 0-96 годин, площа під відсутньою кінцевою частиною кривої була визначена шляхом екстраполяції з використанням константи швидкості термінального виведення λ_z , враховуючи, що є достатні вимірювання для визначення константи швидкості термінального виведення. Первинну кінцеву точку було логарифмічно трансформовано та проаналізовано з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) з препаратом, періодом, послідовністю та пацієнтом у послідовності як факторами. Розрахункові середні значення з двосторонніми довірчими інтервалами для значень із зворотним перетворенням представлені для кожного препарату. Надається двосторонній 90 % довірчий інтервал для порівняння між препаратами (виражений як співвідношення).

- Вторинні підтримуючі ФК кінцеві точки були розраховані на основі кожного з 96-годинних ФК профілів. ФК параметри були розраховані з використанням активності ФVIII у плазмі, отриманої з хромогенного аналізу та аналізу згустку. ФК параметри були отримані за некомпартментним методом. У розрахунках використовувалися фактичні моменти часу.

- Перераховано всі епізоди кровотечі та гемостатичні реакції. Ефективність на основі епізодів кровотечі в цьому дослідженні не оцінювалася через коротку тривалість впливу досліджуваного препарату.

- Усі ПР були узагальнені за відношенням до досліджуваного препарату, тяжкості, класу систем органів та бажаного терміну (закодовано за допомогою MedDRA). Підсумки були зроблені для всіх ПР, СПР та MESI. Описова статистика для ПР включає кількість і відсоток пацієнтів

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРІГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАБЕІТ ДІУС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>у яких було хоча б одна ПР, і загальну кількість реакцій. Зведені таблиці для ПР представлені за процесом препарату для двох ФК сеансів та для не ФК сеансу. Побічні реакції, про які повідомлялося під час ФК сеансу з туроктокогом альфа пегол від основного або комерційного процесу, представлені для відповідного процесу від усього сеансу фармакологічної терапії до 5 днів після введення дози або до введення туроктокогу альфа пегол, якщо лікування епізоду кровотечі необхідно перед закінчення сесії ПК. Решта ПР представлені для сесії без ПК.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Усі додаткові параметри безпеки підсумовані та перераховані.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Досліджувану популяцію склали чоловіки із середнім віком 42,4 року від 25 до 71 року. З 21 пацієнта більшість (19 пацієнтів) були представниками білої раси, 1 був чорношкірим або афроамериканцем, і щодо 1 не було даних. Всього 3 пацієнти були іспанського або латиноамериканського походження. Середній зріст становив 1,79 м (від 1,62 м до 1,93 м), а середня вага — 83,7 кг (від 61,6 кг до 124,9 кг). Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 26,1 кг/м² (від 19,7 кг/м² до 36,1 кг/м²). Пацієнти прибули з Данії (3 пацієнти), Франції (1 пацієнт), Німеччини (2 пацієнти), Нідерландів (2 пацієнти), Іспанії (2 пацієнти) та США (11 пацієнтів).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Розрахована середня площа під кривою активність-час ФVIII від 0 до 96 год після ін'єкції – доза, нормалізована до 50 ОД/кг (AUC_{0-96 год, норма}), становила 34,06 МО*год/мл для основного процесу та 34,25 МО*год/мл для комерційного процесу при використанні хромогенного аналізу з ННР як калібратора. AUC_{0-96 год, норма} для туроктокогу альфа пегол, отримана з двох процесів, була порівнянною, з оціненим співвідношенням (комерційний процес/основний процес) 1,01 [0,97; 1,04]90% ДІ. • Лікування туроктокогом альфа пегол з основного процесу було порівняним з лікуванням туроктокогом альфа пегол з комерційного процесу при використанні хромогенного аналізу з ННР як калібратора для всіх наступних ключових вторинних кінцевих точок: <ul style="list-style-type: none"> – активність ФVIII через 30 хв після введення – доза нормалізована до 50 ОД/кг (C_{30 хв, норма}) туроктоког альфа пегол (комерційний процес/основний процес); оцінка у вигляді відношення 1,02 [0,99; 1,06]90% ДІ – Площа під кривою активність-час ФVIII від 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}) туроктокогу альфа пегол (комерційний процес/основний процес); оцінка у вигляді відношення 0,98 [0,94; 1,02]90% ДІ – Кліренс (CL) туроктокогу альфа пегол (комерційний процес/основний процес); оцінка у вигляді відношення 1,00 [0,96; 1,04]90% ДІ – Поступове відновлення (IR₃₀=C_{30хв}/фактична доза) туроктокогу альфа пегол (комерційний процес/основний процес); оцінка у вигляді відношення 1,04 [1,01; 1,07]90% ДІ – Кінцевий період напіввиведення (t_{1/2}) туроктокогу альфа пегол (комерційний процес/основний процес); оцінка у вигляді відношення 0,94 [0,89; 1,00]90% ДІ • Подібні результати для вищезазначених первинних і вторинних кінцевих точок були отримані при використанні хромогенного аналізу з використанням специфічного для продукту стандарту в якості калібратора або аналізу згустку з використанням специфічного для продукту стандарту в якості калібратора

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження не було виявлено підтверджених інгібіторних антитіл (ФVIII $\geq 0,6$ ОБ). • У 3 (14,3%) пацієнтів було зареєстровано 5 несерйозних ПР; вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, струп, інфекція верхніх дихальних шляхів, біль у животі та розрив вени. Останні 3 ПР були повідомлені поза ФК сеансами. • Дослідник не оцінив жодних ПР, можливо чи ймовірно пов'язаних з випробуваним препаратом. • Усі ПР були оцінені як легкі (4 ПР) або помірні (1 ПР). Протягом дослідження не повідомлялося про серйозні побічні реакції. • Під час випробування не повідомлялося про СПР. • Під час дослідження не було повідомлено про жодні медичні явища, що представляють інтерес (MESI). • Жодного пацієнта не було виключено з дослідження через ПР. • Під час дослідження не повідомлялося про анти-туроктоког альфа пегол або анти-ПЕГ антитіла • Результати лабораторних параметрів безпеки та інші дослідження, пов'язані з безпекою, не вказували на клінічно значущі зміни в результаті лікування туроктокогом альфа пегол. • Сигнал безпеки не спостерігався. • Профілі безпеки були подібними для туроктокогу альфа пегол від основного процесу та туроктокогу альфа пегол від комерційного процесу.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Активність ФVIII, виміряна за допомогою AUC_{0-96год}, норма була порівнянною при лікуванні пацієнтів із туроктокогом альфа пегол від основного процесу та туроктокогом альфа пегол із комерційного процесу, кожен із яких вводився у вигляді внутрішньовенної ін'єкції 50 МО/кг пацієнтам із тяжкою гемофілією А. AUC_{0-96год}, норма туроктокогу альфа пегол, отримана з двох процесів, була порівнянною, з оціненим співвідношенням (комерційний процес/основний процес) 1,01 [0,97; 1,04]_{90% д.} • Для всіх фармакокінетичних вторинних кінцевих точок ФК показники одноразової дози туроктокогу альфа пегол від основного процесу були порівняні з туроктокогом альфа пегол у комерційному процесі, коли кожен вводився у вигляді внутрішньовенної ін'єкції 50 МО/кг пацієнтам із тяжкою гемофілією А. • Не було виявлено підтверджених інгібіторних антитіл (ФVIII $\geq 0,6$ ОБ). • Загалом не було виявлено жодних сигналів безпеки на основі антитіл, ПР, основних показників стану організму, фізичного обстеження або лабораторних результатів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)

Мороз В.В.
(П. І. Б.)

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Директор
Погодасва Д. М.

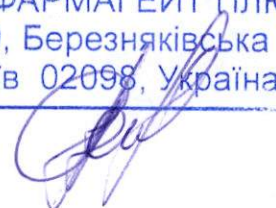
Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Есперокт Esperoct
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, нова діюча речовина)
2) проведені дослідження	х так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія	Було проведено низку досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> , щоб проаналізувати та охарактеризувати фармакологічні властивості препарату туюрктокогу альфа пегол. Проведено порівняння цього препарату за його фармакодинамічними властивостями з іншими непегільованими препаратами [Адвейт® та/або НовоЕйт®]. До параметрів проведеного на самцях яванських макак дослідження токсичності при повторному застосуванні препарату, що відповідало вимогам НЛП (Належна лабораторна практика), було включено кінцеві точки фармакологічної безпеки. В усіх дослідженнях <i>in vivo</i> було застосовано в/в шлях введення як призначений клінічний шлях введення препарату.

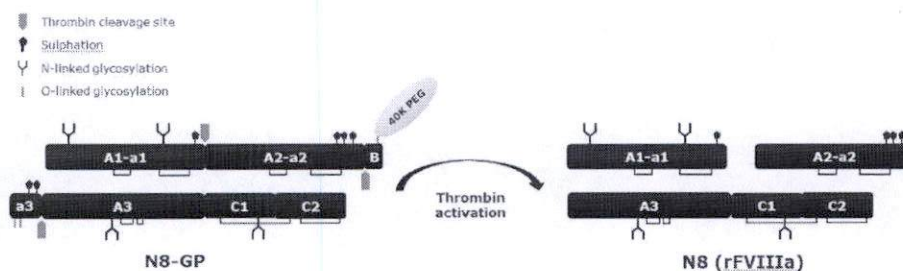
КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Директор
Погодаєва Д. М.



1) первинна фармакодинаміка

Гемофілія А є порушенням згортання крові, що спричинене дефіцитом або дефектністю гена кофактора FVIII. FVIII є ключовим для згортання крові, особи з нестачею FVIII страждають від рецидивів кровотечі. Активованій тромбіном FVIII (FVIIIa) працює в якості кофактора фактора IXa (FIXa) на поверхні активованих тромбоцитів, де комплекс FVIIIa/FIXa перетворює фактор X в активований фактор X (FXa). FVIII є великим глікопротеїном, що синтезується у печінці й циркулює у складі нековалентного комплексу з фактором фон Виллебранда ("von Willebrand factor", скор. "VWF"). Цей комплекс з VWF захищає FVIII від зв'язування з рецепторами кліренсу і фосфоліпідною поверхнею. Період напіввиведення комплексу FVIII з VWF з плазми крові в організмі людини становить приблизно 12 годин. Після активації у місцях ушкодження судин вивільнюється усічений пегільований В-домен і туроктоког альфа пегол перетворюється у нативний і повністю функціональний FVIIIa (рисунок 1). Мета фармакологічних досліджень полягала в тому, щоб охарактеризувати фармакологічні властивості й тривалість ефекту дії туроктокогу альфа пегол у порівнянні з препаратом Адвейт®.



Примітка. Важкий ланцюг (A1-a1 та A2-a2) і легкий ланцюг (A3-C1-C2) тримаються разом за допомогою нековалентної взаємодії.

Розшифровка: Thrombin cleavage site – місце виділення тромбіну; Sulphation – сульфатація; N-linked glycosylation – N-глікозилювання; 40K PEG – ПЕГ-фрагмент молекулярною масою 40 кДа; Thrombin activation – активація тромбіну; 40K – 40 кілодальтон (кДа); N8 (rFVIIIa) – НовоЕйт® (Адвейт®); N8-GP - туроктоког альфа пегол.

Рисунок 1. Схематичне представлення туроктокогу альфа пегол перед активацією та після неї.

Фармакологія *in vitro*.

Зв'язування з фактором фон Виллебранда.

Позаяк VWF є критично важливим для стабільності й періоду напіввиведення FVIII у кровообігу, вивчали взаємодію між туроктокогом альфа пегол та VWF з метою оцінки наслідків пегілювання. Вивчали взаємодію непегільованого rFVIII (НовоЕйт® та Адвейт®) або туроктоког альфа пегол з VWF в ході аналізу на зв'язування ("ELISA" – "Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay", тобто твердофазний імуоферментний аналіз) із застосуванням очищеного VWF людини.

Показники константи дисоціації туроктокогу альфа пегол, НовоЕйт® та Адвейт® становили $0,30 \pm 0,03$ нМ, $0,20 \pm 0,02$ нМ та $0,23 \pm 0,05$ нМ відповідно. Це дозволило засвідчити, що туроктоког альфа пегол зберігає свою високу зв'язувальну спорідненість до VWF людини при константі дисоціації в субнаномольному діапазоні та дозволяє припустити, що у кровообігу туроктоког альфа пегол зв'язуватиметься з ендогенним VWF після введення таким же чином, що й НовоЕйт® та Адвейт®.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Директор
Погодаєва Д. М.

Характеристика активності кофактора і швидкості активації та інактивації туроктокогу альфа пегол.

Біохімічне дослідження *in vitro* засвідчило, що активність кофактора туроктокогу альфа пегол в ході каталізованої за допомогою FIX активації FX схожа на ту, що спостерігається у rFVIII (НовоЕйт® та Адвейт®). Крім того, виявлено схожість швидкості каталізованого активованим протеїном С (АПС) інгібування для туроктокогу альфа пегол та Адвейт®. Швидкість каталізованої тромбіном активації туроктокогу альфа пегол була схожою на ту, що спостерігалася у Адвейт® у випадку як присутності, так і відсутності VWF (таблиця 1). Результати цього аналізу свідчать про те, що пегілювання не впливає на кофакторну функцію туроктокогу альфа пегол і не перешкоджає взаємодії туроктокогу альфа пегол з VWF.

Таблиця 1. Дослідження характеристик *in vitro*: активності та швидкості активації й інактивації кофактора.

Випробування	Туроктоког альфа пегол (активований)	НовоЕйт® (активований)	Адвейт® (активований)
K_d зв'язування FVIIIa з FIXa (нмоль/л) ^a	0,94 (0,66-1,22)	0,78 (0,64-0,93)	0,76 (0,60-0,92)
K_m активації FX (нмоль/л) ^a	4,9 (4,8-5,0)	5,1 (4,8-5,5)	4,8 (4,5-5,1)
K_{cat} активації FX (с ⁻¹) ^a	5,0 (4,1-6,0)	6,5 (5,2-7,8)	5,5 (4,9-6,2)
Швидкість інактивації FVIIIa АПС (хв. ⁻¹) ^a	0,22 (0,19-0,24)	0,23 (0,20-0,25)	0,19 (0,17-0,21)
Швидкість тромбін-медійованої активації FVIII без VWF (пмоль × хв. ⁻¹) ^b	5,3 ± 3,6	4,0 ± 0,5	3,9 ± 0,5
Швидкість тромбін-медійованої активації FVIII при 50 нМ VWF (пмоль × хв. ⁻¹) ^b	17,7 ± 2,8	14,7 ± 1,3	14,5 ± 3,4

^a Середні показники та 95% ДІ; n=10-13.

^b Середні показники ± СВ (стандартне відхилення); n=10.

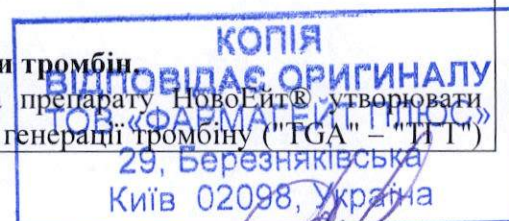
Скорочення: АПС – активований протеїн С; ДІ – довірчий інтервал; FVIII – фактор коагуляції вісім; FVIIIa – активований фактор коагуляції вісім; FIXa – активований фактор коагуляції дев'ять; FX – фактор коагуляції десять; VWF (von Willebrand factor) – фактор фон Виллебранда; K_d – константа дисоціації; K_m ("Michaelis constant") – константа Михаеліса; K_{cat} – константа швидкості першого порядку.

Зв'язування з рецепторами кліренсу.

У порівнянні з препаратом НовоЕйт®, зв'язування туроктокогу альфа пегол з рецепторами кліренсу [білок, пов'язаний з рецептором ліпопротеїнів низької щільності, рецептором ліпопротеїнів низької щільності та з рецептором ліпопротеїнів дуже низької щільності] було приблизно у 3 рази повільнішим. Це свідчить про те, що пегілювання екранує взаємодію між туроктокогом альфа пегол та рецепторами кліренсу, що призводить до уповільнення кліренсу і подовження періоду напіввиведення туроктокогу альфа пегол у кровообігу.

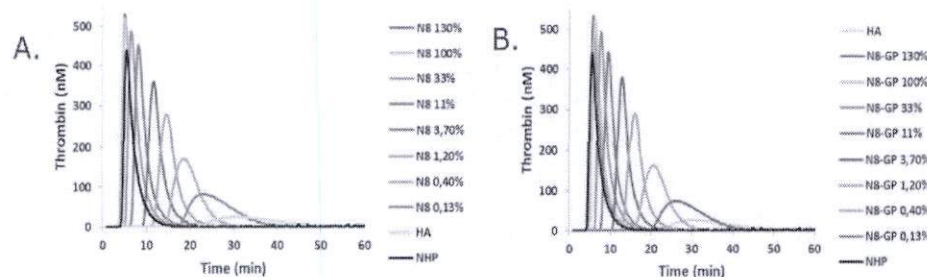
Характеристика здатності утворювати тромбін

Здатність туроктокогу альфа пегол та препарату НовоЕйт® утворювати тромбін оцінювали за допомогою тесту генерації тромбіну ("TGA" – "T-I")



Директор
Погодаєва Д. М.

в експериментах методом добавок із застосуванням плазми крові, отриманої від пацієнтів з гемофілією А. Схожий залежний від концентрації ефект туроктокогу альфа пегол та препарату НовоЕйт® спостерігався як під час затримки, так і в пік утворення тромбіну, що свідчить про те, що туроктоког альфа пегол та НовоЕйт® утворювали схожу кількість тромбіну при застосуванні в якості тригера FXIa та тканинного фактора; приклад наведений на рисунку 2.

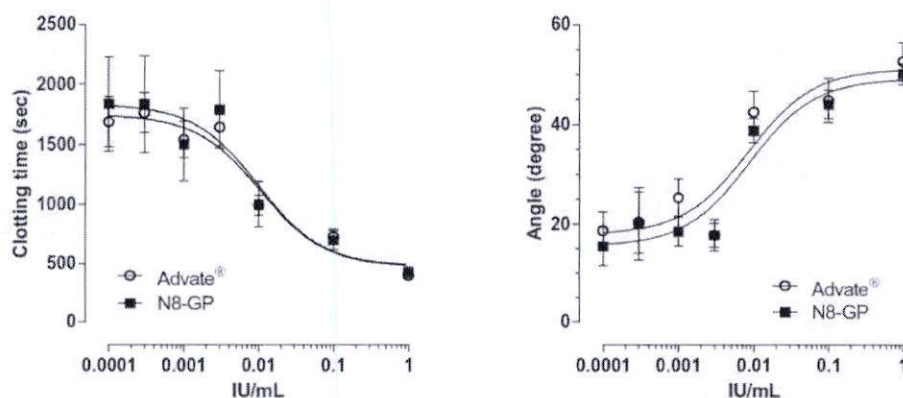


Примітка. Репрезентативні криві утворення тромбіну для препарату НовоЕйт® (А) та туроктокогу альфа пегол (В) відповідно. 100 % дорівнює 1 МО/мл препарату НовоЕйт® або туроктокогу альфа пегол.

Скорочення: FXIa – активований фактор коагуляції одинадцять; HA – гемофілія А; NHP ("normal human plasma" – нормальна плазма крові людини).

Рисунок 2. Утворення тромбіну при застосуванні препарату НовоЕйт® та туроктокогу альфа пеголу в плазмі крові пацієнтів з гемофілією А із застосуванням FXIa в якості тригера.

Характеристика дозозалежності шляхом застосування тромбоеластографії. Залежність ефекту дії туроктокогу альфа пегол та препарату Адвейт® від дози у цільній крові мишей лінії F8-KO вивчали шляхом застосування тромбоеластографії (ROTEM®), що дозволило засвідчити схожість здатності туроктокогу альфа пегол та rFVIII (Адвейт®) утворювати тромбін. Тромбоеластографія, проведена із застосуванням цільної крові, дозволяє отримати інформацію щодо кінетики утворення згустку, тривалості часу утворення згустку і стабільності згустку (рисунок 3).



Примітка. Вплив залежності ефекту від концентрації на параметри тромбоутворення (тривалість часу утворення згустку – ліворуч) та швидкість розвитку тромбу (кут – праворуч) при порівнянні Адвейт® з N8-GP. Дані представлені у вигляді середнього показника \pm SEM (англ. "standard error of the mean" – стандартна похибка середньої величини); $n=4$.

Розшифровка: F8-KO – нокаут гена фактора коагуляції вісім; Clotting time – тривалість часу утворення згустку; sec – секунда; Angle – кут; degree – градус; Advate® – Адвейт®; IU/ml – МО/мл; N8-GP - туроктоког альфа пегол.

Рисунок 3. Тромбоеластографія (ROTEM®), що проведена із застосуванням цільної крові мишей лінії F8-KO з метою порівняння препарату Адвейт® та туроктокогу альфа пегол.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДНО ОРІГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»

29, Березняківська,
Київ 02098, Україна

Загальний висновок щодо характеристик, отриманих в ході дослідження *in vitro*.

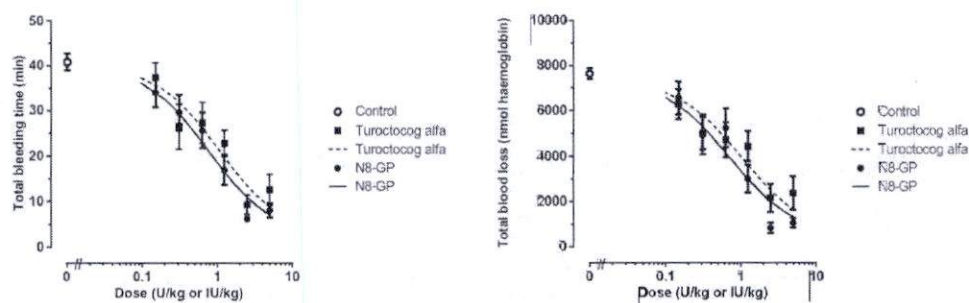
В цілому, кофакторна активність туроктокогу альфа пегол оцінювалась за допомогою різних систем *in vitro* і було виявлено, що вона схожа на ту, що спостерігалася при застосуванні препарату Адвейт®, засвідчуючи, що пегілювання не впливає на біологічні функції туроктокогу альфа пегол. FVIII-активність у туроктокогу альфа пегол, визначена за допомогою тесту генерації тромбіну (ТГТ) та тромбоеластографії, продемонструвала схожість здатності та активності у туроктокогу альфа пегол та препарату Адвейт®.

Кваліфікація видів для доклінічної оцінки безпеки.

Для інтерпретації результатів дослідження *in vivo* на тваринах важливо, що туроктоког альфа пегол зв'язується з ендogenous VWF і що туроктоког альфа пегол є фармакологічно активним в організмі використаних видів тварин. В зразках плазми крові щурів, собак, яванських макак і людей туроктоког альфа пегол продемонстрував схожу до VWF здатність зв'язування. Виявилось, що мишача плазма крові FVIII-нокаутних мишей (F8-KO) поглинає більше туроктокогу альфа пегол, ніж плазма крові мишей дикого типу, ймовірно через відсутність зайнятості VWF ендogenous FVIII у мишей лінії F8-KO. Крім того, шляхом застосування тесту генерації тромбіну (ТГТ) було виявлено, що туроктоког альфа пегол є фармакологічно активним в плазмі крові щурів, яванських макак і людини. В підсумку, була підтверджена релевантність тваринних моделей, що застосовуються у фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних дослідженнях.

Фармакологія *in vivo*.

Ефекти туроктокогу альфа пегол *in vivo* вивчали на мишах лінії F8-KO на трьох різних моделях кровотечі: модель кровотечі при затискахі на хвості, модель кровотечі при перерізанні хвостової вени і модель кровотечі на великій підшкірній вені. У цих моделях кровотечі криві дозозалежності для гострого ефекту туроктокогу альфа пегол були схожими на такі криві для препаратів НовоЕйт® або Адвейт®. В якості прикладу ефективності при гострій кровотечі на рисунку 4 представлені результати, отримані на моделі перерізання хвостової вени. В жодній з цих гострих моделей не виявлено різниці активності та ефективності у туроктокогу альфа пегол та rFVIII (НовоЕйт® або Адвейт®).



Примітка. Дані представлені у вигляді середнього показника \pm SEM; n=12. Контроль – група обробки розчинником.

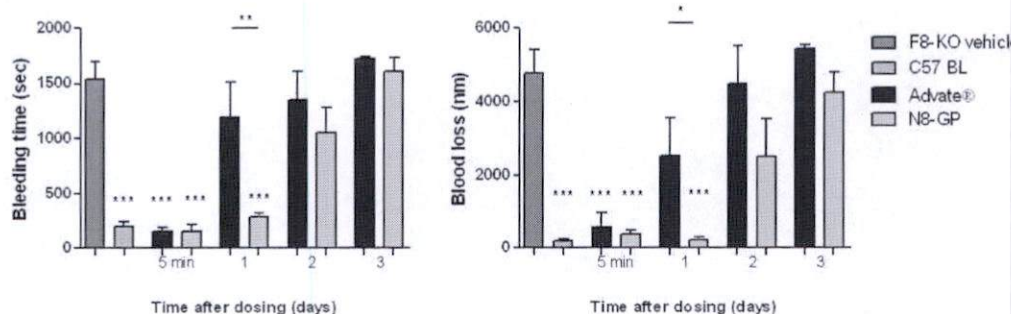
Розшифровка: Total bleeding time – загальна тривалість часу кровотечі, мін – хвилини; Dose – доза; U/kg – Од./кг; IU/kg – МО/кг; Control – контроль; Turoctocog alfa – туроктоког альфа; Total blood loss – загальна кількість втраченої крові, nmol – нмоль; haemoglobin – гемоглобін; N8-GP – туроктоког альфа пегол.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРІГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕИТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Рисунок 4. Криві дозозалежності за тривалістю часу кровотечі та загальною кількістю втраченої крові для туроктокогу альфа пегол та препарату НовоЕйт® після перерізання хвостової вени.

Тривалість ефекту вивчали на трьох різних моделях: модель із перерізанням хвостової вени, модель ушкодження шляхом застосування розчину FeCl₃ та модель при кровотечі у колінному суглобі. У кожній з цих моделей туроктокогу альфа пегол порівнювали з rFVIII (НовоЕйт® або Адвейт®). При порівнянні з rFVIII препарат туроктокогу альфа пегол продемонстрував схожу ступень гострого ефекту дії, але більшу тривалість ефекту. В якості прикладу тривалості ефекту на рисунку 5 представлені результати, отримані на моделі із перерізанням хвостової вени.



Примітка. Дані представлені у вигляді середнього показника \pm SEM; n=6-12. На малюнку ліворуч представлена тривалість часу кровотечі, а праворуч – втрата крові у порівнянні з показниками у контрольних мишей F8-KO/мишей дикого типу (C57 BL) на п'ять хвилину, а також у порівнянні туроктокогу альфа пегол з Адвейт® у зазначені часові точки. $p < 0,05$ (*). $p < 0,01$ (**). $p < 0,001$ (***)

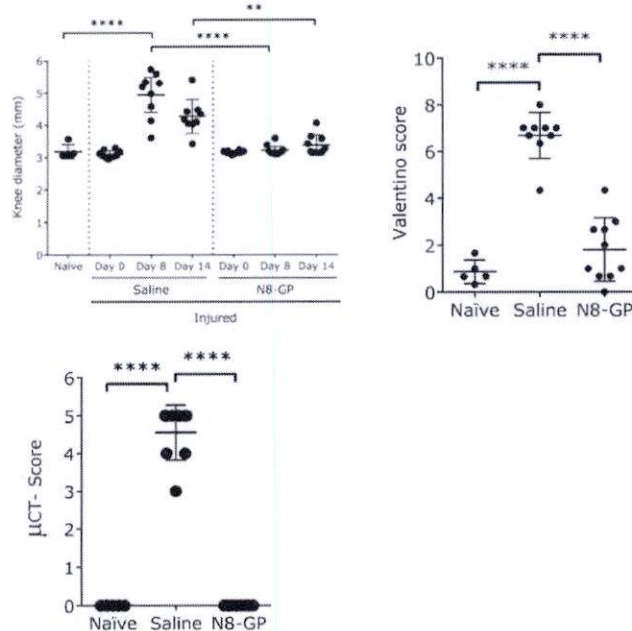
Розшифровка: Bleeding time – тривалість часу кровотечі; sec – секунда; min – хвилина; Time after dosing – час після застосування; days – дні; Blood loss – кількість втраченої крові; nm – нмоль; F8-KO vehicle – оброблені розчинником миші лінії F8-KO; C57 BL – миші C57 BL; Advate® – Адвейт®; N8-GP – туроктоког альфа пегол.

Рисунок 5. Тривалість ефекту туроктокогу альфа пегол та препарату Адвейт® (200 МО/кг) у мишей лінії F8-KO на моделі із перерізанням хвостової вени.

Профілактичний ефект туроктокогу альфа пегол досліджували на моделі кровотечі коліна мишей F8-KO. Отримані на цій моделі результати дозволили продемонструвати, що у порівнянні з контрольною групою, де застосували фізрозчин, профілактичне лікування із застосуванням туроктокогу альфа пегол призводило до зменшення набряку у суглобі та синовіту і повністю запобігало патологічним змінам кісток (рисунок 6).

Директор
Гогодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна



Примітка. (А) Діаметр коліна на день "0", "8" та "14". План: на день "0" та "7" мишей лінії F8-KO знеболювали і робили їм в/в ін'єкцію препарату туроктокогу альфа пегол в дозі 500 МО/кг (n=9) або фізрозчину (n=10, негативний контроль) з наступною пункцією голкою у інтрапателарну підколінну зв'язку для спричинення кровотечі у коліні. Діаметр коліна вимірювали на день "0", "8" та "14" після ін'єкції препарату туроктокогу альфа пегол або фізрозчину (негативний контроль). Наведені дані є окремими спостереженнями; дані представлені у вигляді середнього показника \pm СВ; однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із тестом множинного порівняння Тьюкі. (В) Бал за шкалою гістопатології Валентино на день "14". Бал за шкалою Валентино є комплексним показником для вимірювання синовіальної гіперплазії, васкуляризації, гемосидерину, наявності крові, утворення ворсинок та ерозії хрящу у коронарних зрізах. Наведені дані є окремими спостереженнями, вони представлені у вигляді середнього показника \pm СВ із застосуванням непарного t-тесту з корекцією Уелча. (С) Візуальне сканування шляхом мікрокомп'ютерної томографії ("micro-computed tomography" – мкКТ) ушкоджених суглобів на день "14" (резолюція 20 мкм).

Наведені дані є окремими спостереженнями, вони представлені у вигляді середнього показника \pm СВ із застосуванням непарного t-тесту з корекцією Уелча. **p<0,01. ****p<0,0001.

Розшифровка: Knee diameter – діаметр коліна; mm – мм; Naïve – "наївні" миші; Day – день; Saline – фізіологічний розчин; N8-GP - туроктокогу альфа пегол; Injured – ушкоджені; Valentino score – бал за шкалою Валентино; μ CTScore – бал за мікрокомп'ютерною томографією.

Рисунок 6. Ефект туроктокогу альфа пегол у мишей лінії F8-KO після ушкодження коліна.

Фармакодинаміка туроктокогу альфа пегол та препарату Адвейт® вивчалася далі на собаках з гемофілією А шляхом оцінки тривалості часу загустіння цільної крові та тромбоеластографії у складі дослідження фармакокінетики. Відповідно з визначеним в експерименті *in vivo* подовженим періодом напіввиведення, одноразова доза туроктокогу альфа пегол характеризується значно довшою, ніж у випадку одноразової дози препарату Адвейт®, тривалістю дії, за результатами, отриманими при дослідженні на собаці із гемофілією А шляхом як тромбоеластографії, так і WBCT.

В підсумку, за результатами дослідження *in vivo* ефективності, туроктокогу альфа пегол, у порівнянні з препаратом Адвейт®, продемонстрував схожий за ступенем гострий ефект, який, разом з тим, був більш тривалим.

Директор
Погодаєва Д. М.

ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

2) вторинна фармако-динаміка	Дослідження вторинної фармакодинаміки не проводилися, позаяк усі проведені дослідження стосуються бажаної терапевтичної цілі.																																										
3) фармакологія безпеки	До параметрів двотижневого дослідження токсичності при повторному дозуванні на яванських макаках, що відповідало вимогам НЛП, були включені кінцеві точки фармакологічної безпеки [кров'яний тиск (манжета), електрокардіографія (ЕКГ, фіксація на кінцівках), частота дихання (частота і глибина), температура, неврологічні кінцеві точки/кінцеві точки центральної нервової системи (ЦНС) (виміряні поведінкові, неврологічні та автономні параметри) та аналіз сечі]. Застосування препарату до найвищої його дози 2500 МО/кг не призвело жодного впливу на жоден з параметрів фармакологічної безпеки.																																										
4) фармако-динамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії між ліками не проводилися.																																										
3. Фармако-кінетика:	<p>В ході розробки туроктокогу альфа пегол була ретельно вивчена його фармакокінетика (ФК). В таблиці 2 представлено огляд досліджень ФК і розподілу, метаболізму і виведення, проведених для клінічної розробки препарату. Застосованим в ході досліджень ФК шляхом введення був в/в шлях, позаяк цей спосіб є призначеним клінічним шляхом введення препарату. ФК одноразової дози туроктокогу альфа пегол була схожою на ФК у випадку rFVIII (НовоЕйт®, РеФакто® та/або Адвейт®).</p> <p>Таблиця 2. Огляд досліджень фармакокінетики.</p> <table border="1" data-bbox="427 1104 1425 1485"> <thead> <tr> <th>Тема і тип дослідження</th> <th>Види тварин</th> <th>Застосований діапазон доз (МО/кг)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ФК при одноразовому застосуванні дози</td> <td>Миші, щури, кролі та макаки</td> <td>35-280</td> </tr> <tr> <td>ФК при багаторазовому застосуванні дози</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 (НЛП) та 4 тижні</td> <td>Щури (Вістар)</td> <td>50-2500 (кожний 2-й день)</td> </tr> <tr> <td>6 тижнів</td> <td>Щури (голі щури Роуетт)</td> <td>50-1500 (двічі на тиждень)</td> </tr> <tr> <td>26 та 52 тижні (НЛП)</td> <td>Щури (голі щури Роуетт)</td> <td>50-1200 (кожний 4-й день)</td> </tr> <tr> <td>2 тижні (НЛП)</td> <td>Яванські макаки</td> <td>100-2500 (кожний 3-й день)</td> </tr> <tr> <td>4 тижні</td> <td>Яванські макаки</td> <td>250 (двічі на тиждень)</td> </tr> <tr> <td>Розподіл</td> <td>Щури (Вістар)</td> <td>28000 (одноразова доза)</td> </tr> <tr> <td>Метаболізм</td> <td colspan="2">Дослідження не проводилися</td> </tr> <tr> <td>Виведення</td> <td>Щури (Вістар)</td> <td>1160 та 28000 (одноразова доза)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Інші характеристики фармакокінетики</td> </tr> <tr> <td>Розподіл еритроцитів</td> <td><i>In vitro</i> (кров, щури)</td> <td>4 та 100 мкг/мл</td> </tr> <tr> <td>Інші дослідження розподілу</td> <td><i>In vivo/in situ/in vitro</i> (щури)</td> <td>190-220 МО/кг або 4 МО/мл</td> </tr> </tbody> </table>	Тема і тип дослідження	Види тварин	Застосований діапазон доз (МО/кг)	ФК при одноразовому застосуванні дози	Миші, щури, кролі та макаки	35-280	ФК при багаторазовому застосуванні дози			2 (НЛП) та 4 тижні	Щури (Вістар)	50-2500 (кожний 2-й день)	6 тижнів	Щури (голі щури Роуетт)	50-1500 (двічі на тиждень)	26 та 52 тижні (НЛП)	Щури (голі щури Роуетт)	50-1200 (кожний 4-й день)	2 тижні (НЛП)	Яванські макаки	100-2500 (кожний 3-й день)	4 тижні	Яванські макаки	250 (двічі на тиждень)	Розподіл	Щури (Вістар)	28000 (одноразова доза)	Метаболізм	Дослідження не проводилися		Виведення	Щури (Вістар)	1160 та 28000 (одноразова доза)	Інші характеристики фармакокінетики			Розподіл еритроцитів	<i>In vitro</i> (кров, щури)	4 та 100 мкг/мл	Інші дослідження розподілу	<i>In vivo/in situ/in vitro</i> (щури)	190-220 МО/кг або 4 МО/мл
Тема і тип дослідження	Види тварин	Застосований діапазон доз (МО/кг)																																									
ФК при одноразовому застосуванні дози	Миші, щури, кролі та макаки	35-280																																									
ФК при багаторазовому застосуванні дози																																											
2 (НЛП) та 4 тижні	Щури (Вістар)	50-2500 (кожний 2-й день)																																									
6 тижнів	Щури (голі щури Роуетт)	50-1500 (двічі на тиждень)																																									
26 та 52 тижні (НЛП)	Щури (голі щури Роуетт)	50-1200 (кожний 4-й день)																																									
2 тижні (НЛП)	Яванські макаки	100-2500 (кожний 3-й день)																																									
4 тижні	Яванські макаки	250 (двічі на тиждень)																																									
Розподіл	Щури (Вістар)	28000 (одноразова доза)																																									
Метаболізм	Дослідження не проводилися																																										
Виведення	Щури (Вістар)	1160 та 28000 (одноразова доза)																																									
Інші характеристики фармакокінетики																																											
Розподіл еритроцитів	<i>In vitro</i> (кров, щури)	4 та 100 мкг/мл																																									
Інші дослідження розподілу	<i>In vivo/in situ/in vitro</i> (щури)	190-220 МО/кг або 4 МО/мл																																									
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Для оцінки фармакокінетики туроктокогу альфа пегол були розроблені та застосовані різноманітні методи біохімічного аналізу (таблиця 3).</p> <p>Таблиця 6. Огляд біохімічного аналізу та аналізу на антитіла до лікарського засобу.</p> <table border="1" data-bbox="427 1675 1417 2004"> <thead> <tr> <th>Метод</th> <th>Матриця</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Біохімічний аналіз</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Хромогенний метод визначення активності</td> <td>Плазма крові (миші, щури, кролі, собаки і макаки)</td> </tr> <tr> <td>Твердо-фазний ІФА (ELISA)</td> <td>Плазма крові (миші, щури, кролі, собаки і макаки)</td> </tr> <tr> <td>Одноетапний аналіз згортання крові^a</td> <td>Плазма крові (щури, собаки і макаки)</td> </tr> <tr> <td>Аналіз на антитіла до лікарського засобу</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Метод	Матриця	Біохімічний аналіз		Хромогенний метод визначення активності	Плазма крові (миші, щури, кролі, собаки і макаки)	Твердо-фазний ІФА (ELISA)	Плазма крові (миші, щури, кролі, собаки і макаки)	Одноетапний аналіз згортання крові ^a	Плазма крові (щури, собаки і макаки)	Аналіз на антитіла до лікарського засобу																															
Метод	Матриця																																										
Біохімічний аналіз																																											
Хромогенний метод визначення активності	Плазма крові (миші, щури, кролі, собаки і макаки)																																										
Твердо-фазний ІФА (ELISA)	Плазма крові (миші, щури, кролі, собаки і макаки)																																										
Одноетапний аналіз згортання крові ^a	Плазма крові (щури, собаки і макаки)																																										
Аналіз на антитіла до лікарського засобу																																											

Директор
Гогодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

PIA (радіоімунний аналіз), туроктоког альфа пегол - зв'язуючі антитіла	Плазма крові (щури і макаки)
Хромогенний аналіз на pAb до туроктокогу альфа пегол	Плазма крові (щури і макаки)
ПЕГ-специфічний метод радіоізотопного мічення	
Радіоізотопне мічення туроктокогу альфа пегол тритієм (^3H)	Плазма крові, сеча, фекалії та тканини (щури)
Протеїн-специфічне радіоізотопне мічення	
Радіоізотопне мічення йодом-125 (^{125}I) білкового каркасу	Тканини (щури)
ПЕГ-специфічний аналіз	
Ядерний магнітний резонанс (ЯМР)	Плазма крові та спинномозкова рідина (СМР)

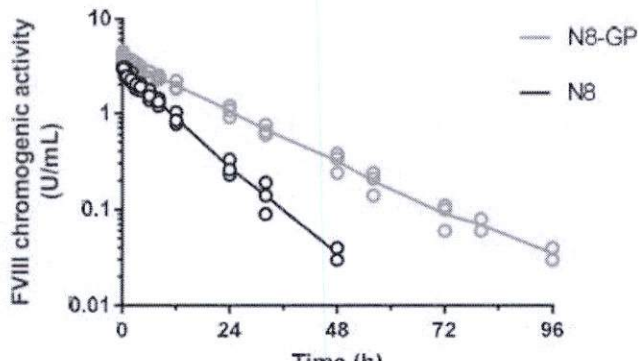
^a Нижня межа кількісного визначення цих методів була високою через високу активність ендогенного FVIII у щурів і макак з поповненням FVIII.

Скорочення: СМР – спинномозкова рідина; ІФА (англ. "ELISA" – "enzyme-linked immunosorbent assay") – твердофазний імуоферментний аналіз; FVIII – фактор коагуляції вісім; LLOQ ("lower limit of quantification") – нижня границя кількісного визначення; pAb ("neutralising antibody") – нейтралізуюче антитіло; ЯМР – ядерно-магнітний резонанс; PIA – радіоімунний аналіз.

Низка методів кількісного аналізу (хромогенні методи та одноетапний метод аналізу згортання крові або метод ІФА для визначення антигенів до FVIII) були визнані придатними для проведення досліджень фармакокінетики та ефективності одноразової дози на плазмі крові мишей, щурів, кролів, собак або макак без дотримання вимог НЛП. Для досліджень токсичності, що відповідали вимогам НЛП, були валідовані одноетапні методи аналізу згортання крові для застосування на плазмі крові макак і щурів. Спільною рисою цих методів кількісного аналізу є те, що вони дозволяють охарактеризувати експозицію білкової частини молекули. Методи хромогенного аналізу та одноетапні методи аналізу згортання крові не дозволяють відрізнити туроктоког альфа пегол від ендогенного FVIII, що міститься у тварин в організмі. Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) одноетапних методів аналізу згортання крові, що були валідовані для щурів і макак, була високою через високу активність ендогенного FVIII у тварин з поповненням FVIII (250 МО/дл + ендогенний FVIII, що призвело до отримання діапазону показників LLOQ 582-773 МО/дл). Таким чином, при дозових рівнях ≤ 150 МО/кг у тварин з поповненням FVIII експозицію виміряти було неможливо. Скринінг на антитіла до туроктокогу альфа пегол у плазмі крові щурів і яванських макак здійснювали шляхом застосування радіоімунного аналізу (PIA). Для аналізу зразків плазми крові щурів і яванських макак з позитивним результатом на туроктоког альфа пегол - зв'язуючі антитіла було застосовано метод аналізу на нейтралізуючі антитіла. Для оцінки експозиції ПЕГ-фрагменту молекули у плазмі крові, тканинах, сечі й фекаліях в ході досліджень розподілу і виведення було застосовано радіоізотопний метод з тритієм (^3H). Для оцінки долі білкової частини молекули у тканинах було застосовано метод радіоізотопного мічення йодом (^{125}I), що був інкорпорований у білковий каркас. Метод ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) було застосовано для аналізу показників концентрації ПЕГ

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	у плазмі крові й спинномозковій рідині (СМР), отриманих в ході досліджень хронічної токсичності; LLOQ у плазмі крові становила 0,38 мкг/мл.																																																																																											
2) всмоктування	<p>Фармакокінетика при застосуванні одноразової дози.</p> <p>Взагалі, було засвідчено, що у всіх видів досліджених тварин, експозиція до туроктокогу альфа пегол була більш тривалою, ніж експозиція до препарату НовоЕйт®, про що свідчить наведений на рисунку 7 приклад дослідження на собаках.</p>  <p>Примітка. Індивідуальні (позначені кільцями) та середні (суцільна лінія) значення активності FVIII у плазмі крові за часом, n=3, доза 125 МО/кг.</p> <p>Розшифровка: FVIII chromogenic activity – активність FVIII, визначена методом хромогенного аналізу; U/mL – Од./мл; Time – час; h – година; N8-GP - туроктокогу альфа пегол; N8 - НовоЕйт®.</p> <p>Рисунок 7. Картина фармакокінетики у собак з гемофілією А з порівнянням туроктокогу альфа пегол з препаратом НовоЕйт®.</p> <p>Після в/в введення туроктокогу альфа пегол виявилось, що активність FVIII у плазмі крові знижується експоненціально у тварин усіх видів, а ФК чітко відповідає картині однокомпартаментної фармакокінетичної моделі.</p> <p>Порівняння з непегільованим препаратом НовоЕйт® засвідчило приблизно двократне подовження тривалості часу кінцевого напіввиведення туроктокогу альфа пегол внаслідок приблизно двократного зменшення кліренсу, тоді як показник об'єму його розподілу був схожим на показник, отриманий для непегільованого препаратом НовоЕйт® (таблиця 4).</p> <p>Таблиця 4. Середні показники оцінки фармакокінетичних параметрів після одноразового в/в введення rFVIII (НовоЕйт® або РеФакто®) та туроктокогу альфа пегол при дозових рівнях 125-280 МО/кг.</p> <table border="1" data-bbox="422 1556 1436 2016"> <thead> <tr> <th>Види тварин</th> <th>Речовина</th> <th>Доза (МО/кг)</th> <th>Аналіз</th> <th>t_{1/2} (годин)</th> <th>CL (мл/год./кг)</th> <th>V_{ss} (мл/кг)</th> <th>СЧУ (годин)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Миші F8-KO</td> <td rowspan="2">rFVIII туроктокогу альфа пегол</td> <td>280</td> <td>Хром. акт.</td> <td>7,8</td> <td>11</td> <td>58</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>280</td> <td>Хром. акт.</td> <td>15</td> <td>3,18</td> <td>64</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Миші C57B1/6</td> <td rowspan="2">rFVIII туроктокогу альфа пегол</td> <td>280</td> <td>ELIZA</td> <td>2,5</td> <td>36</td> <td>130</td> <td>3,6</td> </tr> <tr> <td>280</td> <td>ELIZA</td> <td>6,8</td> <td>15</td> <td>134</td> <td>8,8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Щури SPRD</td> <td rowspan="2">rFVIII туроктокогу альфа пегол</td> <td>200</td> <td>ELIZA</td> <td>5,8</td> <td>9,4</td> <td>69</td> <td>7,3</td> </tr> <tr> <td>200</td> <td>ELIZA</td> <td>7,9</td> <td>5,4</td> <td>61</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Щури Вістар^a</td> <td rowspan="2">туроктокогу альфа пегол</td> <td rowspan="2">250</td> <td>ELIZA</td> <td>6,9</td> <td>10</td> <td>86</td> <td>8,5</td> </tr> <tr> <td>Хром. акт.</td> <td>10</td> <td>4,6</td> <td>60</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Кролі NZW</td> <td rowspan="2">rFVIII туроктокогу альфа пегол</td> <td>200</td> <td>ELIZA</td> <td>7,8</td> <td>4,8</td> <td>48</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>200</td> <td>ELIZA</td> <td>14</td> <td>2,8</td> <td>56</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Собаки гемофілією А</td> <td rowspan="2">rFVIII туроктокогу альфа пегол</td> <td>125</td> <td>Хром. акт.</td> <td>7,3</td> <td>4,2</td> <td>43</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>125</td> <td>Хром. акт.</td> <td>14</td> <td>3,1</td> <td>62</td> <td>21</td> </tr> </tbody> </table>	Види тварин	Речовина	Доза (МО/кг)	Аналіз	t _{1/2} (годин)	CL (мл/год./кг)	V _{ss} (мл/кг)	СЧУ (годин)	Миші F8-KO	rFVIII туроктокогу альфа пегол	280	Хром. акт.	7,8	11	58	11	280	Хром. акт.	15	3,18	64	21	Миші C57B1/6	rFVIII туроктокогу альфа пегол	280	ELIZA	2,5	36	130	3,6	280	ELIZA	6,8	15	134	8,8	Щури SPRD	rFVIII туроктокогу альфа пегол	200	ELIZA	5,8	9,4	69	7,3	200	ELIZA	7,9	5,4	61	11	Щури Вістар ^a	туроктокогу альфа пегол	250	ELIZA	6,9	10	86	8,5	Хром. акт.	10	4,6	60	13	Кролі NZW	rFVIII туроктокогу альфа пегол	200	ELIZA	7,8	4,8	48	10	200	ELIZA	14	2,8	56	21	Собаки гемофілією А	rFVIII туроктокогу альфа пегол	125	Хром. акт.	7,3	4,2	43	10	125	Хром. акт.	14	3,1	62	21
Види тварин	Речовина	Доза (МО/кг)	Аналіз	t _{1/2} (годин)	CL (мл/год./кг)	V _{ss} (мл/кг)	СЧУ (годин)																																																																																					
Миші F8-KO	rFVIII туроктокогу альфа пегол	280	Хром. акт.	7,8	11	58	11																																																																																					
		280	Хром. акт.	15	3,18	64	21																																																																																					
Миші C57B1/6	rFVIII туроктокогу альфа пегол	280	ELIZA	2,5	36	130	3,6																																																																																					
		280	ELIZA	6,8	15	134	8,8																																																																																					
Щури SPRD	rFVIII туроктокогу альфа пегол	200	ELIZA	5,8	9,4	69	7,3																																																																																					
		200	ELIZA	7,9	5,4	61	11																																																																																					
Щури Вістар ^a	туроктокогу альфа пегол	250	ELIZA	6,9	10	86	8,5																																																																																					
			Хром. акт.	10	4,6	60	13																																																																																					
Кролі NZW	rFVIII туроктокогу альфа пегол	200	ELIZA	7,8	4,8	48	10																																																																																					
		200	ELIZA	14	2,8	56	21																																																																																					
Собаки гемофілією А	rFVIII туроктокогу альфа пегол	125	Хром. акт.	7,3	4,2	43	10																																																																																					
		125	Хром. акт.	14	3,1	62	21																																																																																					

Директор
Погодаєва Д. М.

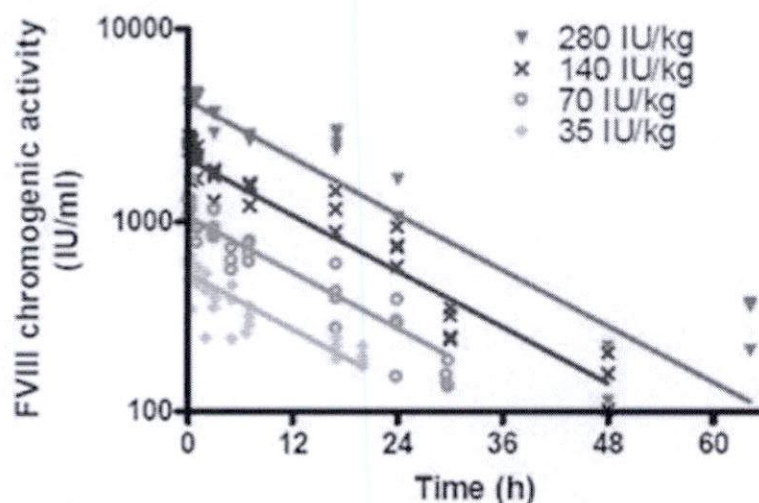
КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Яванські макаки*	туроктокогу альфа пегол	250	Хром. акт. ELIZA	21 18	1,2 1,5	33 35	30 25
------------------	-------------------------	-----	------------------	----------	------------	----------	----------

*Перший день дослідження фармакокінетики при багаторазовому застосуванні дози.

Скорочення: C57Bl/6 – чорна C57, звичайна інbredна лінія лабораторних мишей, що широко використовується в якості фонового виду для генетично модифікованих мишей; Хром. акт. – кількісний хромогенний аналіз для визначення активності; CL – кліренс; ELISA (англ. "enzyme-linked immunosorbent assay") – твердофазний імуноферментний аналіз (ІФА); F8-KO – нокаут гена фактора коагуляції вісім; СЧУ – середній час утримання; NZW – новозеландський білий; rFVIII – НовоЕйт® або РеФакто®; SPRD ("Sprague Dawley") – лінія Спраг-Доули; $t_{1/2}$ – час кінцевого напіввиведення; Vss – об'єм розподілу у рівноважному стані.

Пропорційність доз вивчали на мишах F8-KO (35-280 МО/кг). Експозиція (AUC та Cmax) збільшувалась із збільшенням дози, а нормалізовані за дозою показники фармакокінетичних параметрів для різних дозових рівнів суттєво не відрізнялися, що свідчить про те, що при в/в введенні мишам F8-KO фармакокінетика туроктокогу альфа пегол пропорційна дозі в дозовому діапазоні 35-280 МО/кг (рисунок 8).



Примітка. Напівлогарифмічна діаграма виміряних хромогенним методом показників активності FVIII та прогноз на основі популяційного підходу.

Розшифровка: F8-KO – нокаут гена фактора коагуляції вісім; FVIII chromogenic activity – активність FVIII, визначена методом хромогенного аналізу; U/mL – Од./мл; Time – час; h – година.

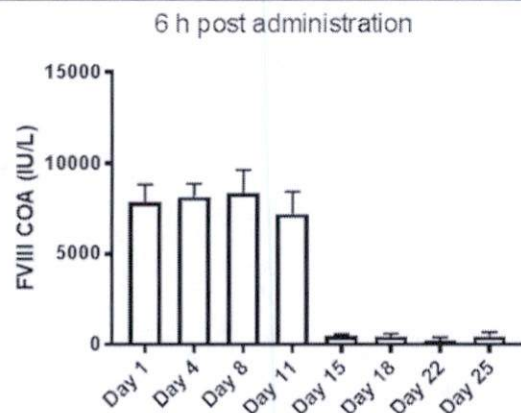
Рисунок 8. Пропорційність доз туроктокогу альфа пегол у дозовому діапазоні 35-280 МО/кг при в/в введенні мишам F8KO.

Фармакокінетика при повторному введенні доз.

Нейтралізуючі антитіла утворювалися як у щурів, так і у макак з поповненням FVIII, що негативним чином позначалося на експозиції через 25 та 11-15 днів (рисунок 9) відповідно. Отже, дослідження хронічної токсичності (> 2-4 тижнів) у стандартних видів тварин дослідження токсичності не вважалися необхідними.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна



Примітка. Результати визначення активності хромогенним методом за часом через 6 годин після введення дози. Яванські макаки отримували 250 МО/кг в/в двічі на тиждень протягом 4 тижнів. Колонки призначені для середніх значень, а вертикальні смуги – для показників \pm СВ (стандартне відхилення); n=2-3.

Розшифровка: COA ("chromogenic activity assay") – визначення активності шляхом кількісного хромогенного аналізу; 6 h post administration – 6 годин після застосування; FVIII COA – визначення активності шляхом кількісного хромогенного аналізу; IU/L – МО/л; Day – день.

Рисунок 9. Зменшення експозиції з часом у макак внаслідок утворення нейтралізуючих антитіл до лікарського засобу.

Експозиція збільшувалася при дозуванні на день "1" у двох базових двотижневих дослідженнях токсичності згідно з вимогами НЛП при повторному застосуванні доз у щурів Вістар та у яванських макак. Після повторного введення дози експозиція з часом, як правило, зменшувалася як у щурів, так і у макак внаслідок утворення нейтралізуючих антитіл (таблиця 5).

Таблиця 5. Токсикокінетичні параметри, отримані в ході двотижневих досліджень токсичності при повторному застосуванні доз у щурів Вістар та у яванських макак.

Дослідження	Дозовий інтервал	Доза (МО/кг)	День експозиції	C_{max} (МО/мл)		AUC _{0-24 год.} (год.*МО/мл)		$t_{1/2}$ (год.)	
				Самці	Самиці	Самці	Самиці	Самці	Самиці
2 тижні, щури	2 дні	500	День 1	15,2	16,2	49,4	149	NC	22,5
		500	День 13	7,91	NC	NC	NC	NC	NC
		2500	День 1	89,5	72,3	725	381	12,4	7,35
		2500	День 13	33,5	12,1	98,6	NC	NC	NC
2 тижні, макаки	3 дні	500	День 1	10,2	-	158 ^a	-	39,8	-
		500	День 13	10,4	-	75,6 ^a	-	24,9	-
		2500	День 1	36,8	-	904 ^a	-	32,4	-
		2500	День 13	15,7	-	25,0 ^a	-	2,36	-

^a AUC_{0-72 год.}

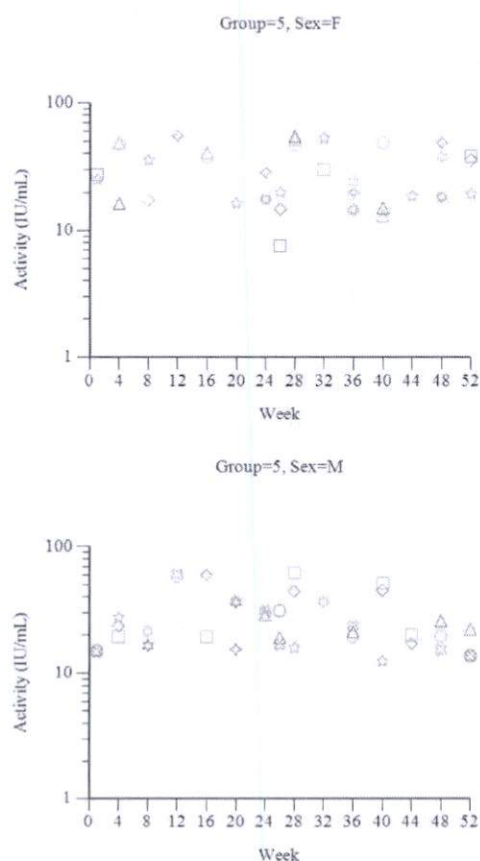
Розшифровка: AUC_{0-24 год.} – площа під кривою з часу "0" до 24 годин; AUC_{0-72 год.} – площа під кривою з часу "0" до 72 годин; C_{max} – максимальна концентрація; NC ("non calculable") – обчисленню не піддається; $t_{1/2}$ – час кінцевого напіввиведення; "-" – дані відсутні.

Щоб уникнути втручання імунної системи, при оцінці хронічної токсичності туроктокогу альфа пегол (включаючи ПЕГ) були використані голі щури Роуетт. У голих щурів Роуетт немає тимусу і не утворюються Т-залежні антитіла до лікарських засобів. Придатність голих щурів Роуетт оцінювали в ході дослідження фармакокінетики при повторному застосуванні доз тривалістю 6 тижнів з метою підтвердження придатності цієї моделі (тобто підтвердження відсутності антитіл до лікарського засобу і схожості показників $t_{1/2}$ та експозиції наприкінці періоду обробки тривалістю 6 тижнів таким показникам, отриманим після застосування одноразової дози).

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРІГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕИТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Експозиція була підтверджена у більшості тварин в ході двох базових (із дотриманням вимог НЛП) досліджень токсичності, проведених на голих щурах Роуетт протягом періодів дозування тривалістю 26 та 52 тижні (рисунок 10). При дозових рівнях 500 та 1200 МО/кг, що застосовувалися кожний 4-й день, спостерігалось збільшення експозиції із збільшенням дози (таблиця 6). В ході дослідження нейтралізуючі антитіла до лікарського засобу утворювалися лише у декількох ($\leq 4\%$) тварин. Обґрунтовані висновки щодо пропорційності доз і накопичення препарату у голих щурах Роуетт зробити неможливо, позаяк оцінити параметри токсикокінетики можна було лише при двох найвищих дозах через високий показник LLOQ одноетапного аналізу згортання крові.



Примітка. Доза 1200 МО/кг вводилася кожний 4-й день. Показники для самиць представлені ліворуч, а самців – праворуч. Експозиція через 4 години після введення дози. Символами показані окремі тварини, від яких відбиралися зразки ($n=3$ /стать, вибіркова вибірка). Розшифровка: F – самиці; M – самці; Group – група; Sex – стать; Activity – активність; IU/mL – МО/мл; Week – тиждень.

Рисунок 10. Експозиція протягом 52 тижнів в ході дослідження хронічної токсичності на голих щурах Роуетт.

Таблиця 6. Токсикокінетичні параметри за результатами дослідження токсичності при повторному застосуванні доз на голих щурах Роуетт тривалістю 26 та 52 тижні.

Дослідження	Дозовий інтервал	Доза (МО/кг)	День експозиції	Середнє (МО/мл)		AUC _{0-24 год.} (год.*МО/мл)	
				Самці	Самиці	Самці	Самиці
26 тижнів, голі щури Роуетт	4 дні	500	Тиждень 1	12,5	11,1	NC	NC
		500	Тиждень 26	12,5	11,1	NC	NC
		1200	Тиждень 1	25,3	15,7	81,4	81,4

Директор
Погодаєва Д. М.

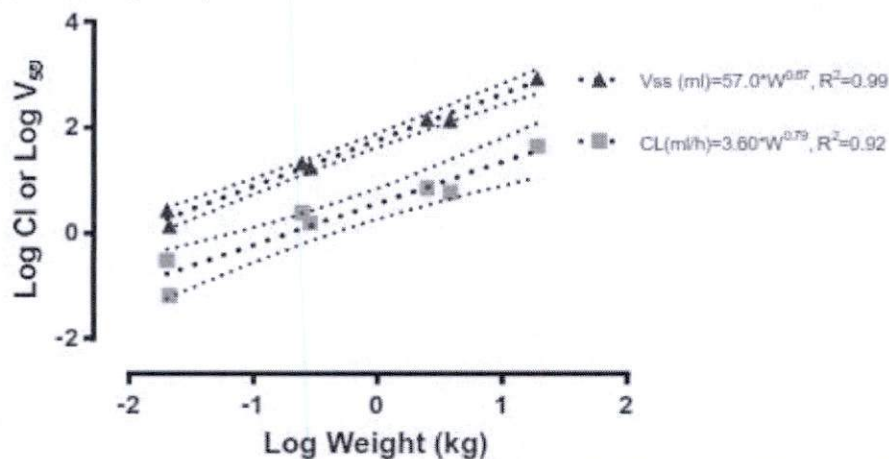
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

		1200	Тижень 26	23,2	14,3	356	205
52 тижні, голі шури Роуетт	4 дні	500	Тижень 1	17,5	18,2	152	77,7
		500	Тижень 52	15,2	17,1	188	321
		1200	Тижень 1	43,6	28,0	453	292
		1200	Тижень 52	36,3	31,4	438	250

Розшифровка: $AUC_{0-24\text{год}}$ – площа під кривою з часу "0" до 24 годин; C_{max} – максимальна концентрація; NC ("non calculable") – обчисленню не піддається.

Виявлено, що фармакокінетичний профіль туроктокогу альфа пегол демонстрував алометричність масштабування у мишей, кролів, макак і у собак (рисунок 11). Кліренс та об'єм розподілу піддавалися масштабуванню між видами тварин із $R^2 > 0,93$.

Виходячи з представлених на малюнку функцій потужності, прогнозований кліренс та об'єм розподілу у людини становить 1,4 мл/год./кг та 32 мл/кг відповідно (75 кг).



Примітка. Використаними видами тварин були миші (C57Bl/6 та F8-KO), шури (Вістар та Спрег Дулі), кролі, макаки і собаки.

Розшифровка: C57Bl/6 – чорна C57, звичайна інbredна лінія лабораторних мишей, що широко використовується в якості фонового виду для генетично модифікованих мишей; CL – кліренс; F8-KO – нокаут гена фактора коагуляції вісім; R^2 – коефіцієнт регресії; Vss – об'єм розподілу у рівноважному стані; Log – логарифм; ml – мл; ml/h – мл/год.; Weight – маса; kg – кг.

Рисунок 11. Алометричне масштабування кліренсу (мл/год.) та об'єму розподілу туроктокогу альфа пегол.

В цілому, фармакокінетика туроктокогу альфа пегол вивчена ретельно на різних видах тварин.

Порівняння фармакокінетики у різних видів тварин за результатами базових доклінічних досліджень безпеки та клінічних досліджень.

У таблиці 7 представлено огляд співвідношення експозиції самців тварин за результатами базових досліджень при повторному застосуванні доз у порівнянні з експозицією у людей в ході випробування фази 3 на когорті дорослих пацієнтів із застосуванням одноразової дози 50 МО/кг.

Таблиця 7. Експозиція в ході доклінічних досліджень токсичності (самці тварин) у порівнянні з даними експозиції, отриманими в ході клінічного дослідження фази 3 при одноразовому застосуванні дози препарату у дорослих/підлітків.

Види тварин	Тривалість	Доза (МО/кг)	Дозовий інтервал (год.)	C_{max} (МО/мл)	AUC (год.*МО/мл)	Співвідношення експозицій	
						(тварини/людина)	C_{max} / AUC
Шури	2 тижні	2500	2 дні	89,5*	725*	66	29

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Щури (Роуетт)	26 тижнів	1200	4 дні	23,2	356	17	10
Щури (Роуетт)	52 тижні	1200	4 дні	36,3	438	27	12
Макаки	2 тижні	2500	3 дні	36,8 ^a	904 ^a	27	25
Люди ^b	28 тижнів	50	4 дні	1,358	35,57	-	-

^a Виходячи з фармакокінетичних результатів на день "1", коли не було взаємодії з антитілами до лікарського засобу.

^b Фармакокінетика при застосуванні одноразової дози за результатами випробування 3859 фази 3 (візит 7, 28 ± 1 тиждень), виходячи з отриманих шляхом хромогенного аналізу даних активності FVIII з препарат-специфічним стандартом.

Розшифровка: AUC – площа під кривою; C_{max} – максимальна концентрація.

3) розподіл

Щоб простежити перетворення ПЕГ, ПЕГ-фрагмент молекули туроктокогу альфа пегол помітили радіоізотопом (рисунок 12) і використали у дослідженнях розподілу і виведення препарату. Методи аналізу, що були застосовані в ході цих досліджень, були кількісними і дозволяли вимірювати концентрації ПЕГ у плазмі крові й тканинах за часом.

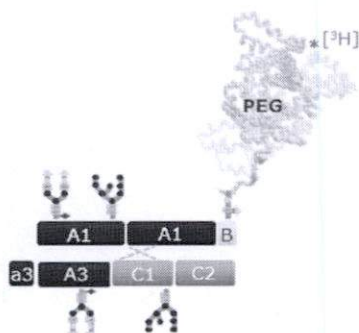


Рисунок 12. Тритієва (³H) радіомітка туроктокогу альфа пегол, що була застосована для досліджень розподілу і виведення.

Розподіл радіоактивності, пов'язаної з ПЕГ розміром 40 кДа (нижче використовувалися взаємозамінні варіанти – пов'язана з ПЕГ радіоактивність або лише ПЕГ), вивчали протягом періоду до 12 тижнів після одноразового в/в введення дози. Спочатку для дослідження розподілу і першого дослідження виведення застосовували дуже високу (у порівнянні з максимальною рекомендованою клінічною дозою) дозу (4,1 мг/кг) туроктокогу альфа пегол, щоб уможливити визначення ПЕГ протягом періоду до 12 тижнів після застосування дози (таблиця 8). Після того було проведено додаткове дослідження виведення із застосуванням меншої дози (0,17 мг/кг). Отримані дані розподілу і виведення були опубліковані.

Таблиця 8. Дози, що були застосовані у дослідженнях розподілу і виведення, у порівнянні з клінічною дозою.

	Розподіл	Виведення	Виведення
Доза, уся молекула (мг/кг)	4,1	4,1	0,17
Доза, що відповідає туроктокогу альфа пегол (МО/кг)	28000	28000	1160
Кратність відносно одноразової клінічної дози (МО/кг) ^a	370-560	370-560	15-23
Кратність відносно одноразової клінічної дози (HED) ^b	60-90	60-90	2-4

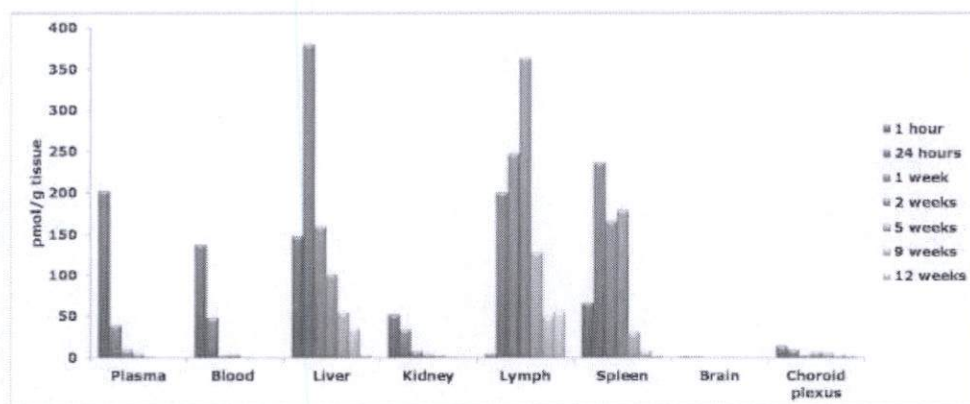
Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

^a Клінічна доза 50-75 МО/кг кожні 3-4 дні у дітей, 50 МО/кг кожні 3-4 дні або 75 МО/кг один раз на тиждень. Таким чином, для розрахунку кратності відносно одноразової клінічної дози застосовували 50-75 МО/кг.

^b HED ("human equivalent dose"): еквівалентна доза для людини на основі площі поверхні тіла, розрахована шляхом помноження дози для щурів на 0,16.

Дані розподілу у тканинах засвідчили, що пов'язана з ПЕГ радіоактивність широко розповсюджувалася по тканинах і поступово виводилася з тканин протягом 12 тижнів (рисунок 13). Найвищі рівні радіоактивності були виявлені у тканинах/органах з високим ступенем васкуляризації, а найнижчі – у ЦНС. Отримані дані свідчать про те, що після надходження у тканини ПЕГ перед виведенням перерозподіляється у лімфатичну систему. Під час кінцевого відбору зразків на аналіз (12 тижнів після застосування дози) приблизно половина тканин містили рівні радіоактивності, що піддавалися вимірюванню.



Примітка. Дев'ять щурів отримали одноразову в/в дозу 4,1 мг/кг туроктокогу альфа пегол (~28000 МО/кг туроктокогу альфа пегол; ~0,7 мг/кг ПЕГ). У кожний момент часу евтаназували одного щура і туші препарували для кількісного авторадіографічного аналізу всього тіла. Радіоактивність вимірювали шляхом авторадіографії (границя детектування 0,114 мкг екв./г тканини) для крові й тканин та рідинним сцинтиляційним рахунком – для плазми (границя детектування 0,001 мкг екв./г).

Розшифровка: pmol/g tissue – пмоль/г тканини; Plasma – плазма крові; Blood – кров; Liver – печінка; Kidney – нирка; Lymph – лімфа; Spleen – селезінка; Brain – мозок; Choroidplexus – хороїдне сплетення; hour – година; hours – години; week – тиждень; weeks – тижні.

Рисунок 13. Концентрація ПЕГ за часом для виділених тканин і контрольних моментів часу.

Профіль розподілу був схожим на той, про який повідомлялося саме для ПЕГ молекулярної маси 40 кДа та інших пегільованих білків молекулярної маси 40 кДа. З метою оцінки розподілу у виділені тканини (печінка, нирка, селезінка, мозок, яєчки, серце, надниркова залоза і кістковий мозок) у дослідження було також включено мікроавторадіографічний аналіз на мікроскопічному рівні у вибрані контрольні моменти часу (1, 24 та 96 годин). В цілому, мікроавторадіографія дозволяла доповнити масив даних, отриманих в результаті авторадіографічного дослідження усього організму ("Quantitative Whole Body Autoradiography", скор. "QWBA"), дозволяючи визначати радіоактивність у тих же органах.

4) метаболізм

Дослідження метаболізму не проводилися. Очікується, що білкова частина туроктокогу альфа пегол під впливом ферментів розкладається до амінокислот. Очікується, що ПЕГ-фрагмент, включаючи линкер, повністю виводиться із сечею та фекаліями, як раніше було описано для препарату

Директор
Гадзєва Д. М.

29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Копія
ВІДПОВІДАЄ ОРІГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАСЕЙТ ПЛЮС»

	нонаког бета пегол (N9-GP, ПЕГільований rFIX молекулярної маси 40 кДа). Жодних даних щодо метаболізму туроктокогу альфа пегол у екскретах (плазма крові, сеча та фекалії) не отримано, позаяк було неможливо розробити такий метод, що дозволяв би відділити вільний ПЕГ від ПЕГільованого важкого ланцюгу туроктокогу альфа пегол.																
5) виведення	<p>Виведення (баланс маси) вивчалось на щурах після одноразового в/в застосування туроктокогу альфа пегол в дозі 0,17 мг/кг або 4,1 мг/кг (таблиця 9).</p> <p>Зразки плазми крові, сечі та фекалій відбирали протягом періоду до 12 тижнів після введення дози. Дослідження процесу виведення засвідчили, що пов'язана з ПЕГ радіоактивність виводилася як із сечею (34-63 %), так і з фекаліями (33-38 %) протягом 12 тижнів. Виявилось, що інтерпольована середня величина ступеня екскреційного вилучення для ПЕГ у складі туроктокогу альфа пегол становить 78 % для дози 4,1 мг/кг та 104 % для дози 0,17 мг/кг відповідно (таблиця 9). Як виявлено в ході дослідження щодо розподілу, ПЕГ поступово виводився з тканин протягом 12 тижнів, причому у деяких тканинах ще залишалася певна концентрація ПЕГ, що піддавалася кількісному виміру; це пояснює наявність залишкових 6-7 % пов'язаної з ПЕГ радіоактивності, що виводилася з туші через 12 годин після введення дози.</p> <p>Таблиця 9. Розраховані дані щодо ступеня вилучення після одноразового в/в введення доз препарату туроктокогу альфа пегол, що містив радіомітку у ПЕГ-фрагменті своєї молекули.</p> <table border="1" data-bbox="427 1025 1417 1350"> <thead> <tr> <th></th> <th>туроктоког альфа пегол 4,1 мг/кг (~28000 МО/кг, ПЕГ-навантаження 700 мкг/кг)</th> <th>туроктоког альфа пегол 0,17 мг/кг (~1160 МО/кг, ПЕГ-навантаження 30 мкг/кг)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Сеча^a</td> <td>34,2</td> <td>62,7</td> </tr> <tr> <td>Фекалії</td> <td>37,5</td> <td>33,4</td> </tr> <tr> <td>Туша</td> <td>5,9</td> <td>7,4</td> </tr> <tr> <td>Разом</td> <td>77,6</td> <td>104</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Змиви з клітки, де тримали тварин, враховані при аналізі сечі.</p> <p>Вважається, що причина різниці ступеня вилучення при малій та високій дозі пов'язана з неповним збором сечі та фекалій через обмеженість загального часу їх збору у тих клітках, де тримали тварин в ході експерименту з вивчення метаболізму, особливо у початковий період, коли виводиться найбільша кількість ПЕГ. Таким чином, при дослідженні з низьким результатом ступеня вилучення критично важлива частина екскретів могла бути втраченою; особливо через те, що дані ФК свідчать про швидке початкове виведення пов'язаної з ПЕГ радіоактивності (50 % виводилося протягом першого тижня після введення дози). В обох дослідженнях через 12 тижнів показник залишку ПЕГ у тушці у відсотках є схожим, що свідчить про схожість картини при застосуванні обох доз.</p> <p>Показники ступеня вилучення є порівняними у препаратів туроктокогу альфа пегол, Адиновейт®/Адинові® (ПЕГільований rFVIII молекулярної маси 20 кДа) та ПЕГ-фрагменту молекулярної маси 60 кДа препарату Bay 94-9027 (ПЕГільований rFVIII молекулярної маси 60 кДа) [8, 9]. Існуючі дані свідчать про те, що ступень вилучення корелює з розміром ПЕГ молекул, причому 3 %, 6 % та 4 % пов'язаної з ПЕГ радіоактивності все ще залишаються у тушці виводяться через 6, 12 та 24 тижнів у випадку препаратів туроктокогу альфа пегол.</p>			туроктоког альфа пегол 4,1 мг/кг (~28000 МО/кг, ПЕГ-навантаження 700 мкг/кг)	туроктоког альфа пегол 0,17 мг/кг (~1160 МО/кг, ПЕГ-навантаження 30 мкг/кг)	Сеча ^a	34,2	62,7	Фекалії	37,5	33,4	Туша	5,9	7,4	Разом	77,6	104
	туроктоког альфа пегол 4,1 мг/кг (~28000 МО/кг, ПЕГ-навантаження 700 мкг/кг)	туроктоког альфа пегол 0,17 мг/кг (~1160 МО/кг, ПЕГ-навантаження 30 мкг/кг)															
Сеча ^a	34,2	62,7															
Фекалії	37,5	33,4															
Туша	5,9	7,4															
Разом	77,6	104															

Директор
Погодаєва Д. М.

Київ 02098, Україна

	<p>Адиновейт®/Адинові®, туроктоког альфа пегол та ПЕГільованого rFVIII молекулярної маси 60 кДа відповідно.</p> <p>Підводячи підсумок, можна зазначити, що ПЕГ-фрагмент молекулярної маси 40 кДа препарату туроктокогу альфа пегол широко розподіляється в організмі, поступово видаляється з усіх тканин з часом і виводиться із сечею і фекаліями.</p>
6) фармако-кінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Доклінічні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися, позаяк немає даних про специфічну фармакокінетичну взаємодію з FVIII людини і така взаємодія не очікується. Не очікується також, що туроктоког альфа пегол буде метаболізуватися метаболізуючими лікарські засоби ферментами цитохрому P450, як і не очікується, що він зв'язуватиметься з такими білками плазми крові як альбумін або кислий альфа-1-глікопротеїн. Спричинена ПЕГ-фрагментом взаємодія з лікарськими засобами не очікується, позаяк інформація про взаємодію з лікарськими засобами, що пов'язана з ПЕГ-фрагментом, кон'югованим з білками/пептидами, в літературі відсутня.</p>
7) інші фармако-кінетичні дослідження	<p>Анатомічний і гепатоцелюлярний розподіл білкової частини туроктокогу альфа пегол досліджували <i>in vivo</i> на декількох моделях цілого організму і на фізіологічних моделях перфузії печінки у щурів із застосуванням туроктоког альфа пегол -йодної (¹²⁵I) мітки у білковому каркасі; ця радіоактивна мітка супроводжує білкову частину молекули. В деяких дослідженнях для порівняння застосовували НовоЕйт®.</p> <p>У дослідженнях анатомічного розподілу більшість радіоактивності виявлялася у крові. Печінка розглядалася як головний орган розподілу туроктокогу альфа пегол; деяка радіоактивність була виявлена у кишечнику в моменти часу понад одну годину. У ранні моменти часу виявляли слабкий сигнал у нирках, селезінці та легенях. При порівнянні кліренсу препарату НовоЕйт® та туроктокогу альфа пегол на моделі <i>in situ</i> перфузії печінки виявилось, що НовоЕйт® виводиться приблизно у 2,5 раза швидше, ніж туроктоког альфа пегол.</p> <p>В ході експерименту з виділенням фракцій клітин печінки було виявлено, що у печінці туроктоког альфа пегол переважно розподіляється у гепатоцити і синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки, а також, дуже мало, у клітини Купфера.</p> <p>Виявлено, що у первинних гепатоцитах <i>in vitro</i> специфічне зв'язування та інтерналізація туроктокогу альфа пегол приблизно на 40 % менші, ніж у випадку НовоЕйт®.</p> <p>Існуючі дані свідчать, що білкова частина туроктокогу альфа пегол виводиться через печінку, причому ключову роль у цьому механізмі метаболізму відіграють гепатоцити і синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки. Метаболізм туроктокогу альфа пегол у печінці повільніший, ніж метаболізм препарату НовоЕйт®, що відповідає більш тривалому перебуванню туроктокогу альфа пегол у кровообігу.</p>
4. Токсикологія:	<p>Доклінічна програма токсикологічних досліджень виконувалася на двох важливих з фармакологічної точки зору видах тварин: щурах і яванських макаках (таблиця 10). У токсикологічних дослідженнях було застосовано в/в введення, позаяк цей шлях є призначеним клінічним шляхом введення препарату.</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Таблиця 10. Огляд токсикологічних досліджень.

План	Види тварин	Застосовані дози (МО/кг)
Токсичність при одноразовому застосуванні дози ^a (без дотримання вимог НЛП)	Щури Вістар	0; 20000; 25000
Базове дослідження токсичності при багаторазовому застосуванні дози ^a (з дотриманням вимог НЛП), NOAEL – жирним шрифтом		
2 тижні	Щури Вістар	0; 100; 500; 2500 (кожний 2-й день)
26 тижнів ^b	Голі щури Роуетт	0; 50; 150; 500; 1200 (кожний 4-й день)
52 тижнів ^b	Голі щури Роуетт	0; 50; 150; 500; 1200 (кожний 4-й день)
2 тижні	Яванські макаки	0; 100; 500; 2500 (кожний 3-й день)
Генотоксичність	Дослідження не проводилися	
Канцерогенність	Дослідження не проводилися	
Репродуктивна токсичність і токсичний вплив на розвиток тварин	Дослідження не проводилися	
Місцева переносимість (з дотриманням вимог НЛП)	Кролі	20 (в/а, в/в, перивенозним чином)
Інші типи токсичності		
Імуногенність (без дотримання вимог НЛП)		
4 тижні, ФК та імуногенність	Щури Вістар	250 (двічі на тиждень)
4 тижні, ФК та імуногенність	Яванські макаки	250 (двічі на тиждень)
6 тижнів, ФК та імуногенність	Голі щури Роуетт	0, 50, 1500 (двічі на тиждень)
Дослідження для підтвердження оптимізованого виробничого процесу (без дотримання вимог НЛП)		
ФД	F8-КО	0,25-4
ФК	F8-КО	140
Імуногенність	Кролі	50 (двічі на тиждень)

^a Шлях введення: в/в.

^b Дані, опубліковані у джерелі за посиланням [10].

Розшифровка: НЛП – Належна лабораторна практика; F8-КО – нокаут гена фактора коагуляції вісім; в/а – внутрішньоартеріальний(-о); в/в – внутрішньовенний(-о); N/A ("not applicable") – не є застосовним; NOAEL ("no observed adverse effect level") – максимальна доза, при якій не спостерігається шкідливого впливу; ФД – фармакодинаміка(-чні характеристики); ФК – фармакокінетика(-чні характеристики).

1) токсичність у разі одноразового введення

Одноразові дози туюротокогу альфа пегол до 25000 МО/кг переносилися, як правило, добре. В одного щура, якому було введено одноразову дозу 20000 МО/кг туюротокогу альфа пегол, було зареєстровано наявність великого тромбу в легенях.

Цей ефект вважався наслідком особливостей проведення процедури в ході експерименту (ін'єкція у хвостову вену) або надмірного фармакологічного ефекту дії туюротокогу альфа пегол.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕІТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Туроктоког альфа пегол переносився добре після повторного застосування доз до 2500 МО/кг кожний 2-й день протягом двох тижнів у щурів Вістар та до 1200 МО/кг кожний 4-й день протягом 26 та 52 тижнів у голих щурів Роуетт. Яванским макакам туроктоког альфа пегол вводили в дозах до 2500 МО/кг кожний 3-й день протягом двох тижнів. Спираючись на дані щодо неімуногенних ефектів, для досліджень повторного застосування доз найвищий дозовий рівень визначали як максимальну дозу, при якій не спостерігається шкідливого впливу (англ. "no observed adverse effect level", скор. "NOAEL").</p> <p>Як у щурів, так і в макак антитіла до лікарського засобу утворювалися після повторного застосування і негативним чином впливали на експозицію через 25 та 11-15 днів відповідно. Це узгоджується з тим, що для щурів і макак природа білку FVIII людини у складі туроктокогу альфа пегол є чужерідною. У яванських макак антитіла до лікарського засобу перехресним чином реагували з ендogenous FVIII, що призвело до розвитку набутої гемофілії. Таким чином, дослідження хронічної токсичності у щурів Вістар і яванських макак протягом періоду тривалістю $\geq 2-4$ тижні не вважалися придатними або значущими для оцінки. Внаслідок цього для мінімізації утворення антитіл до лікарського засобу, щоб уможливити здійснення оцінки хронічної токсичності туроктокогу альфа пегол (в тому числі ПЕГ), були використані голі щури Роуетт. У щурів Роуетт немає тимусу і не утворюються Т-залежні антитіла до лікарського засобу. Доцільність використання голих щурів Роуетт для вивчення хронічної токсичності було підтверджено, адже через 26-52 тижні експозиції лише у дуже незначній кількості щурів ($\leq 4\%$) спостерігалось утворення антитіл до лікарського засобу.</p> <p>Фармакологічний ефект туроктокогу альфа пегол спостерігався у щурів і у макак в усіх дозових групах [тобто скорочення АЧТЧ (активованій частковий тромбопластиновий час)], що підтверджувало наявність експозиції також і у групах застосування малих доз (≤ 150 МО/кг), експозиція у яких була нижче LLOQ біохімічного аналізу (250 МО/дл + ендogenous FVIII, що призвело до отримання діапазону LLOQ величиною 582-773 МО/дл).</p> <p>Згідно з рекомендаціями ЄАЛЗ (Європейське агентство з лікарських засобів), у дослідженнях хронічної токсичності туроктокогу альфа пегол при застосуванні повторних доз у голих щурів Роуетт було застосовано імуногістохімічне фарбування тканин мозку для оцінки розподілу ПЕГ. ПЕГ не було виявлено у жодній з тканин мозку (включаючи хороїдне сплетення). В ході дослідження хронічної токсичності тривалістю 52 тижні через 26 та 52 тижні повторного застосування доз 1200 МО/кг кожний 4-й день і через 2 тижні після відновлення вимірювали концентрацію ПЕГ у плазмі крові методом ЯМР. Концентрації ПЕГ вимірювали в діапазоні величин поблизу або нижче LLOQ 0,38 мкг/мл. У зразках СМР, що були відібрані у тварин, забитих в кінці дослідження через 52 тижні застосування дози і після кінця відновлення, кількість ПЕГ вимірюванню методом ЯМР не піддавалася. Непередбачені випадки загибелі тварин були зареєстровані у 11 з 216 голих щурів Роуетт (3 при введенні дози 0 МО/кг, 0 при введенні дози 50 МО/кг, 4 при введенні дози 150 МО/кг, 1 при введенні дози 500 МО/кг, 3 при введенні дози 1200 МО/кг) в ході дослідження токсичності при повторному застосуванні доз тривалістю 26 тижнів та у 44 з 258 голих щурів Роуетт (13 з 66 при введенні дози 0 МО/кг, 6 з 42 при введенні дози 50 МО/кг, 7 з 42 при введенні дози 150 МО/кг, 8 з 42 при введенні дози 500 МО/кг, 1 з 66 при введенні дози 1200 МО/кг).</p>
--	---

Директор
Погодаєва Д. М.

ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

при введенні дози 1200 МО/кг) в ході дослідження токсичності повторного застосування доз тривалістю 52 тижні. Більшість цих випадків загибелі тварин виявилися пов'язаними з неспецифічними запальними процесами або з утворенням пухлин, що узгоджувалося з результатами, що очікувалися у тварин з імунодефіцитом. Випадки загибелі тварин рівномірно розподілилися у контрольній та лікувальній групах і, таким чином, були визнані випадковими і не пов'язаними із застосованим лікуванням. Незважаючи на імуноослаблений характер моделі, у декількох тварин ($\leq 4\%$) в ході досліджень токсичності застосування повторних доз тривалістю 26 та 52 тижні на голих щурах Роуетт утворилися антитіла до лікарського засобу. У тварин з позитивним результатом тесту на наявність антитіл до лікарського засобу показник АЧТЧ був більшим, а експозиція – меншою, що свідчило про те, що утворення антитіл до лікарського засобу обмежувало фармакологічну дію туроктокогу альфа пегол. Зазначалося, що масив "Т-подібних" клітин у голих щурів з дефіцитом Т-клітин збільшується з віком тварин, що узгоджується з тим фактом, що в ході цих досліджень антитіла до лікарського засобу утворювалися у декількох тварин.

Як і очікувалося у тварини з послабленим імунітетом, в різних дозових групах спостерігалось утворення низки випадкових пухлин (тобто як у контрольній групі, так і у групі голих щурів Роуетт, що оброблялися туроктокогом альфа пегол). Свідчення щодо наявності зв'язку з лікуванням були відсутні і більшість випадків виникнення пухлин розглядалися як нормальне фонове явище в інших лініях щурів (таблиця 12 та таблиця 13). У таблиці 11 тижневі дози, які вводили в ході доклінічних досліджень токсичності при застосуванні повторних доз і які були визначені як дози NOAEL, порівнюються з дозами, застосованими в рамках однотижневої клінічної схеми профілактики у дітей і дорослих.

Таблиця 14. Доклінічні дозові рівні у порівнянні з клінічними дозовими рівнями у дітей і дорослих.

Дослідження	Види тварин	NOAEL	Відповідна тижнева доза при NOAEL (МО/кг/тиждень)	Діти ^a		Дорослі ^b	
				Кратність відносно клінічної дози 150 МО/кг/тиждень	Кратність відносно клінічної дози на основі HED ^c	Кратність відносно клінічної дози 100 МО/кг/тиждень	Кратність відносно клінічної дози на основі HED ^c
2 тижні	Щури	2500 МО/кг/кожний 2-й день	8750	58	9	88	14
26 тижнів	Щури (голі)	1200 МО/кг/кожний 4-й день	2100	14	2	21	3
52 тижні	Щури (голі)	1200 МО/кг/кожний 4-й день	2100	14	2	21	3
2 тижні	Макаки	2500 МО/кг/кожний 3-й день	5833	39	12	58	19

^a Тижнева профілактична доза у дітей 60 (50-75) МО/кг двічі на тиждень становить до ~150 МО/кг/тиждень.

^b Тижнева профілактична доза у дорослих 50 МО/кг кожний 3-4 день становить ~100 МО/кг/тиждень.

^c HED ("human equivalent dose") – еквівалентна доза для людини, основана на площі поверхні тіла, розрахована шляхом помноження дози на 0,32 (макаки) та 0,16 (щури). Розшифровка: NOAEL ("no observed adverse effect level") – максимальна доза, при якій не спостерігається шкідливого впливу.

3) гено-
токсичність:
in vitro

Дослідження генотоксичності *in vitro* або *in vivo* не проводилися, що відповідає рекомендаціям, наведеним у документі ICHS6(R1). Малоімовірно, що такі великі молекули як туроктоког альфа пегол (молекулярної маси 216 кДа) взаємодіятимуть з ДНК або іншим матеріалом у складі хромосом.

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпіЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕИТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсико- кінетики)</p>	<p>Розгалужений ПЕГ молекулярної маси 40 кДа приєднаний до rFVIII у туроктокогові альфа пегол за допомогою гліцинового линкера, кон'югованого із сіаловою кислотою. Як гліцин, так і сіалова кислота є ендogenous структурами, що зустрічаються у природі, і, таким чином, не очікується, що вони є мутагенними. Линкер (гліцин), сіалова кислота та ПЕГ-фрагмент були раніше перевірені з негативним результатом шляхом тесту Еймса, проведеного на N7-GP [ептаког альфа пегол (активований), ПЕГільований rFVIIa молекулярної маси 40 кДа] із застосуванням такого ж линкера та ПЕГ-фрагменту. Крім того, здійснений на гліциновому линкері аналіз за допомогою програмного забезпечення DEREK, не виявив підстави для тривоги. ПЕГ-фрагменти молекулярної маси 5-40 кДа у складі різних існуючих на ринку препаратів оцінювали на можливість мутагенності та хромосомних аберацій. Жодних свідчень наявності мутагенних або кластогенних ефектів не виявлено для жодного з існуючих на ринку препаратів, які і лише для самого ПЕГ.</p> <p>Оцінка двох потенційних генотоксичних домішок. Результати аналізу із застосуванням програмного забезпечення DEREK засвідчили можливість ушкодження хромосом у двох домішках, що залишилися внаслідок застосування двох реагентів в ході виробництва туроктокогу альфа пегол – CMP-NAN та 40K PSC. Схоже, що це є наслідком присутності в їхній структурі тиміну, цитозину або похідних груп. За оцінками, клінічна експозиція цих потенційно генотоксичних домішок була нижче або на рівні порогу токсикологічного занепокоєння (англ. "threshold of toxicological concern", скор. "TTC") для активних домішок ДНК на рівні 1,5 мкг/особа на день і, таким чином, не вважається такою, що становить проблему.</p>
<p>4) канцерогенність</p>	<p>Не виявлено причин для занепокоєння з точки зору канцерогенного потенціалу туроктокогу альфа пегол.</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Фактор коагуляції VIII. Немає даних щодо механізму дії, які могли б дозволити припустити наявність мутагенного або проліферативного потенціалу у FVIII. Немає свідчень <i>in vitro</i> або <i>in vivo</i>, які б могли дозволити припустити, що rFVIII у складі туроктокогу альфа пегол притаманні біологічні властивості, що відрізняються від тих, що притаманні наївному ендogenous FVIII. Крім того, туроктоког альфа пегол призначений для замісної терапії у пацієнтів з хронічним дефіцитом і схема профілактики із застосуванням дози препарату двічі на тиждень призводить до таких рівнів активності у плазмі крові, що знаходяться в межах або нижче діапазону фізіологічної норми.</p>
<p>коротко- строкові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>Поліетиленгліколь (ПЕГ). Було затверджено до застосування цілу низку ПЕГільованих лікарських засобів і більшість з них була перевірена шляхом <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> тестів на генотоксичність, всі результати яких були негативними. Для препарату Омонтис® (стимулююча еритропоез речовина молекулярної маси 40 кДа) були проведені дослідження канцерогенності і отримані результати щодо канцерогенного потенціалу виявилися негативними. При застосуванні препарату Сомаверт® (ПЕГ-аналог гормону росту людини молекулярної маси 5 кДа) через два роки щоденного введення під шкіру спостерігалось утворення пухлин в місці ін'єкції, що найвірогідніше спричинено місцевим подразненням. Жодний з цих результатів не вказує на те, що наявність ПЕГ</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>Поліетиленгліколь (ПЕГ). Було затверджено до застосування цілу низку ПЕГільованих лікарських засобів і більшість з них була перевірена шляхом <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> тестів на генотоксичність, всі результати яких були негативними. Для препарату Омонтис® (стимулююча еритропоез речовина молекулярної маси 40 кДа) були проведені дослідження канцерогенності і отримані результати щодо канцерогенного потенціалу виявилися негативними. При застосуванні препарату Сомаверт® (ПЕГ-аналог гормону росту людини молекулярної маси 5 кДа) через два роки щоденного введення під шкіру спостерігалось утворення пухлин в місці ін'єкції, що найвірогідніше спричинено місцевим подразненням. Жодний з цих результатів не вказує на те, що наявність ПЕГ</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

29, Березняківська
Київ 02098, Україна

фрагменту молекулярної маси 5-40 кДа призводить до виникнення ризику мутагенності або канцерогенності.

Дослідження токсичності при повторному застосуванні доз препарату
 Дослідження токсичності при повторному застосуванні доз препарату не виявили жодних сигналів, що дозволяли би припустити наявність підвищеного канцерогенного ризику. Стандартні дослідження токсичності при повторному застосуванні доз препарату на відповідних моделях є корисними для виявлення сигналів підвищеного канцерогенного ризику. Результати, що свідчать про збільшення маси органів, гіперплазію тканин, проліферацію клітин, пригнічення імунної системи або про ендокринні/гормональні зміни, можуть слугувати причиною більш високого ступеня занепокоєння щодо канцерогенного потенціалу. Такі результати не були отримані у дослідженнях токсичності на голих щурах Роуетт тривалістю ані 26, ані 52 тижні. Всі відмінності у порівнянні з групами контролю були незначними або не характеризувалися дозозалежністю і знаходилися в межах діапазону нормальних коливань. Як і очікувалося, у тварин з порушеним імунітетом в усіх дозових групах (тобто як у групі контролю, так і у голих щурів Роуетт, яким вводили туюртоктог альфа пегол) зареєстровано цілу низку випадків утворення пухлин. Ознак зв'язку з лікуванням не виявлено, випадки утворення пухлин вважалися нормальними фоновими, що зустрічаються й у щурів інших ліній (таблиця 12 і таблиця 13). Лінія щурів Роуетт була описана автором Хейнс (Hanes); разом з тим, через обмеженість наявних фонових даних, в якості посилання для порівняння результатів було використано фонові дані для інших ліній щурів.

Таблиця 12. Пухлини у дослідженні при повторному застосуванні доз на щурах Роуетт протягом 26 тижнів.

Тип пухлини	Контроль	50 МО/кг	150 МО/кг	500 МО/кг	1200 МО/кг
Мозок, М-астроцитомат	1	-	-	-	-
Надниркова залоза, В-кортикальна аденома	1	-	-	-	-
Молочна залоза, М-аденокарцинома	-	-	-	-	1
Яєчники, В-лютеома	-	-	1	-	-
Гемопоетична система, М-лімфома	1	-	-	-	-
Сумарна кількість пухлин	3	2	2	0	1
Сумарна кількість обстежених тварин	54	36	36	36	54

Розшифровка: В – доброякісна пухлина; М – злоякісна пухлина; N/A ("not applicable") – не є застосовним.

Таблиця 13. Пухлини у дослідженні при повторному застосуванні доз на щурах Роуетт протягом 52 тижні.

Тип пухлини	Контроль	50 МО/кг	150 МО/кг	500 МО/кг	1200 МО/кг
Мозок, М-олігодендрогліома	-	2	-	-	-
Мозок, М-саркома	1	-	-	-	-
Надниркова залоза, В-феохромцитомат	2	-	-	-	-
Гемопоетична система, М-лімфома	-	3	2	-	-
Гіпофіз, В-аденома (<i>pars distalis</i>)	1	-	-	-	1
Стравохід, М-сквамозно-клітинна карцинома	-	-	-	-	1
Язик, М-сквамозно-клітинна карцинома	-	-	1	-	-
Шкіра/підшкірний шар, М-саркома	1	-	1	-	-
Щитоподібна залоза, В-фолікулярно-клітинна аденома	1	1	-	-	-
Щитоподібна залоза, В-С-клітинна аденома	-	-	-	-	1
Молочна залоза, М-фіброаденома	-	1	-	-	-
Яєчники, В-гранульозоклітинна пухлина	1	-	-	-	-
Матка, В-ендометріальний поліп	1	1	-	-	2
Вуха, В-меланома	-	-	-	-	1
Сумарна кількість пухлин	8	8	2	0	6

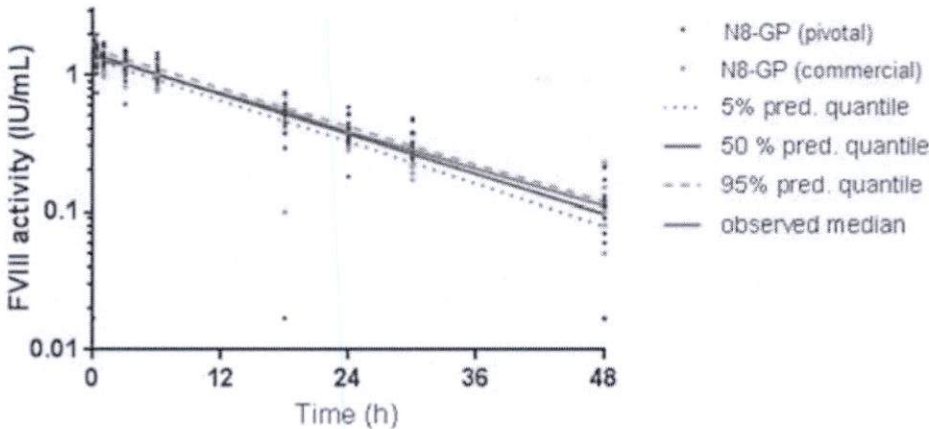
Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	Сумарна кількість обстежених тварин	66	42	42	42	66
	Розшифровка: В – доброякісна пухлина; М – злоякісна пухлина; N/A ("not applicable") – не є застосовним.					
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження репродуктивної токсичності туроктокогу альфа пегол не проводилися. Разом з тим, за результатами гістопатологічної оцінки на статевозрілих самцях і самицях щурів, ознаки наявності несприятливих ефектів дії на репродуктивні органи не зареєстровані. Цільовою призначеною популяцією будуть пацієнти з гемофілією А, тобто з таким захворюванням, що трапляється майже виключно у чоловіків і надзвичайно рідко – у жінок. Таким чином, не було необхідності проводити дослідження перед- та постнатального розвитку. Програма клінічної розробки препарату здійснювалася із залученням лише пацієнтів чоловічої статі.					
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Токсичність при застосуванні у молодих тварин. В ході дослідження токсичності при повторному застосуванні дози у щурів і макак не визначено цільових органів, отже не виявлено токсичності, що мала б особливу важливість для дітей. В ході дослідження хронічної токсичності туроктокогу альфа пегол протягом періоду до 52 тижнів не виникло проблем з точки зору безпеки, що могли б бути пов'язаними з ПЕГ; ПЕГ не виявлений у тканинах мозку (включаючи хороїдне сплетення) при застосуванні чутливого методу ПГХ (імуногістохімічного) аналізу, причому в жодній тканині не виявлено пов'язаної з лікуванням вакуолізації. Дослідження токсичності при повторному застосуванні дози охоплювали вікові групи молоді, підлітків і дорослих (таблиця 14). Таким чином, не було необхідності проводити додаткові дослідження на молодих тваринах.					
ембріотоксичність	Таблиця 14. Вік тварин, використаних в ході дослідження токсичності при повторному застосуванні доз, і відповідний вік людини.					
пренатальна і постнатальна токсичність	Таблиця 14. Вік тварин, використаних в ході дослідження токсичності при повторному застосуванні доз, і відповідний вік людини.					
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження	Види тварин	Вік на початок дослідження	Вік на кінець дослідження	Відповідний вік людини	
	2 тижні	Щури Вістар	10 тижнів	15 тижнів	Підлітки	
	26 тижнів	Голі шури Роуетт	7-11 тижнів	59-63 тижнів	Підлітки та дорослі	
	52 тижні	Голі шури Роуетт	8-16 тижнів	72-80 тижнів	Підлітки та дорослі	
	2 тижні	Яванські макаки	2-3 роки	2-3 роки	Молодь (8-12 років)	
	Примітка. Яванські макаки: дитинчата віком до 8 місяців, молоді тварини віком до 3 років, нестатевозрілі тварини віком 3-5 років, дорослі тварини віком > 5 років. За прийнятим емпіричним правилом, один рік макаки відповідає чотирьом рокам людини. Щури: дитинчата віком 0-3 тижнів, молоді тварини 3-6 тижнів, нестатевозрілі тварини віком 6-26 тижнів, 1/2-1 рік ~18-30 років, 1-1,5 років ~30-45 років.					
б) місцева переносимість	Місцева переносимість оцінювалась серед іншого в ході досліджень токсичності при повторному в/в застосуванні дози та у спеціально присвяченому цьому дослідженні у кролів із в/в, в/а та перивенозним введенням. При введенні туроктокогу альфа пегол місцева реакція характеризувалася легким ступенем тяжкості або була відсутньою.					

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Доклінічні дослідження для підтвердження оптимізованого виробничого процесу</p> <p>В ході клінічної розробки туроктокогу альфа пегол компанія "А/Т Ново Нордіск" оптимізувала процес виробництва діючої речовини і перенесла його на нове підприємство. Виробництво проміжного продукту N8 (туроктоког альфа) змінили, замінивши процес збирання і наповнення клітинною культурою (базовий процес), що застосовувався на підприємствах у Гіллеред/Гентофте, Данія, процесом перфузії клітинної культури (промисловий процес) на підприємстві NNUSBPI, Новий Гемпшир, США. Було проведено три доклінічних дослідження (ефективності, ФК та імуногенності) для порівняння матеріалу туроктокогу альфа пегол, виготовленого перед такою заміною і після неї. Виявилось, що його ефективність, фармакокінетика й імуногенність, визначені перед оптимізацією виробничого процесу та після неї, є порівняними. Отриманий в ході оптимізованого процесу матеріал був застосований у випробуваннях фази 3. Приклад змін ФК у мишей F8-KO перед заміною та після неї представлений на рисунку 14.</p>
антигенність (утворення антитіл)	
імуно-токсичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	 <p>Примітка. Зареєстрована активність FVIII за часом після в/в введення 140 МО/кг туроктокогу альфа пегол мишам F8-KO, включаючи 90 %-й ДІ для медіанного прогнозу. Розшифровка: ДІ – довірчий інтервал; F8-KO – нокаут гена фактора коагуляції вісім; FVIII activity – активність FVIII; IU/mL – МО/мл; N8-GP pivotal – базовий туроктоког альфа пегол; N8-GP commercial – промисловий туроктоког альфа пегол; pred. quantile – прогнозований квантиль; observed median – медіана, що спостерігалася; Time (h) – час (годин).</p> <p>Рисунок 14. Зареєстрована активність FVIII за часом після в/в введення діючої речовини туроктокогу альфа пегол перед оптимізацією виробництва (базовий варіант) та після неї (промисловий варіант) у мишей F8- KO.</p> <p>Порівняність матеріалу, використаного в ході базових доклінічних досліджень і запропоновані границі специфікації.</p> <p>У таблиці 15 представлені інформація огляду серій, що були використані в ході базових доклінічних досліджень для проведення різних фаз клінічної розробки препарату. Вміст домішок у базових доклінічних серіях порівнювали із запропонованим критерієм прийнятності діючої речовини (ДР) для границь специфікації (таблиця 16) та для границь специфікації кінця терміну придатності лікарського засобу (ЛЗ) (англ. "end-of-shelf-life specification limits", скор. "EOSL") (таблиця 17). Серії, що використовувалися</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

29, Березняківська
Київ 02098, Україна

у доклінічних дослідженнях, відображають особливості виробничого процесу на відповідних етапах розробки препарату. Наведені у списку домішки були відповідним чином атестовані шляхом доклінічного дослідження із введенням тваринам доз (МО/кг), що були більш високими, ніж ті дози, що зазначені у схемі клінічного застосування препарату. Дані доклінічного дослідження можуть надати інформацію щодо токсичності домішок, але не дозволяють надати прогноз щодо клінічної імуногенності препарату. Позаяк потенційним ризиком перелічених домішок, ймовірно, є імуногенність, обґрунтування границь специфікації базується також і на клінічних даних. В ході доклінічних досліджень токсичність не зареєстрована.

Таблиця 15. Огляд серій для доклінічних досліджень, що були використані в ході базових досліджень токсичності з дотриманням вимог НЛП та у дослідженнях для обґрунтування зміни у промисловому процесі виробництва.

Серія	№ серії АФІ	Регістраційний номер дослідження	Тип дослідження	Інше використання серії ^a
396817-02	609-LA8-API-001	209355	2 тижні, токсичність при повторному застосуванні дози, щури	Були використані лише для доклінічних досліджень
451979-02		209350	2 тижні, токсичність при повторному застосуванні дози, макаки	
		209355	2 тижні, токсичність при повторному застосуванні дози, щури	
BR40339	L8NZ305001	212512	26 тижнів, токсичність при повторному застосуванні дози, щури	Клінічні дослідження. Дослідження стабільності. Розробка специфікацій.
		213109	52 тижні, токсичність при повторному застосуванні дози, щури (серії, що використовувалися протягом 1-50 тижня)	
CR40063	L8NZ305003	213109	52 тижні, токсичність повторного застосування дози, щури (серії, що використовувалися протягом 51-52 тижня)	Клінічні дослідження. Дослідження стабільності. Розробка специфікацій.
L8nZ13110 ^b	L8nZ131103 (перед зміною)	PJOH151101	Порівняльне, розробка препарату, миші F8-KO	Клінічні дослідження. Обґрунтування процесу. Дослідження стабільності. Розробка специфікацій.
		MSLU151103	Порівняльне, ФК, миші F8-KO	
N15T0302 ^b	N15T0302 (після зміни)	PJOH151101	Порівняльне, розробка препарату, миші F8-KO	Клінічні дослідження. Дослідження стабільності. Розробка специфікацій.
		MSLU151103	Порівняльне, ФК, миші F8-KO	

^a Більше інформації можна знайти у розділі 3.2.S.2.6 "Розробка процесу виробництва".

^b Серія ДР, що надана для проведення дослідження, а ЛЗ був виготовлений на місці перед введенням тваринам.

Розшифровка: ЛЗ – лікарський засіб; ДР – діюча речовина; F8-KO – нокаут гена фактора коагуляції вісім; N/A ("not applicable") – не є застосовним; ФД – фармакодинаміка(-ічні характеристики); ФК – фармакокінетика(-тичні характеристики).

Таблиця 16. Критерії прийнятності діючої речовини та її вміст у серіях базових доклінічних досліджень.

Домішки, що пов'язані з виробничим процесом	Метод аналізу	Критерій прийнятності діючої речовини ^a	Серія 396817-02	Серія 451979-02	Серія BR40339	Серія CR40063	Серія L8nZ131103	Серія N15T0302
БКХ (частин на мільйон)	У9-442	≤ 1300	1514	1514	1514	1514	116	258, 283, 278 ^b

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Блокування антитіл до FVIII (частин на мільйон)	Y9-443	≤ 1,6	ND	ND	ND	ND	< 0,068	< 0,71
Залишкова сіалідаза <i>Aus</i> (частин на мільйон)	M105	≤ 0,6	ND	ND	< 0,36	< 0,31	< 0,52	< 0,27
Залишковий ST3Gal1 (частин на мільйон)	M086	≤ 4	314	314	1,7	3	< 1	< 1
Залишковий ST3Gal3 (частин на мільйон)	M049	≤ 35	181	181	< 6	< 5	< 4	< 18

^a Більше інформації можна знайти у розділі 3.2.S.4.5 "Обґрунтування специфікації для діючої речовини".

^b БКХ вимірюється у вигляді проміжного продукту N8, а серія N15T0302 складається з трьох проміжних серій N8.

Розшифровка: БКХ – білок клітини-хазяїна; ND ("not detected") – не виявлено; ppm ("parts per million") – частин на мільйон.

Таблиця 17. Пов'язані з лікарським засобом домішки, запропоновані специфікації на кінець терміну придатності та вміст серій базового доклінічного дослідження.

Домішки, що пов'язані з виробничим процесом	Метод аналізу	Специфікація ЛЗ на EOSL ^a	Серія 396817-02 ^a	Серія 451979-02 ^a	Серія BR40339	Серія CR40063	Серія L8nZ131103 ^b	Серія N15T0302
Чистота, %	ОФ-ВЕРХ	≥ 79,1	83,3	84,6	87	86	87,9	86,7
НМWP, %	С-ВЕРХ	≤ 3,7	0,5 ^c	-	0,9	1,1	0,6	0,9
Окислені форми, %	ОФ-ВЕРХ	≤ 6,8	-	-	2,3	2,6	2,1	2,4

^a Більше інформації можна знайти у розділі 3.2.P.5.6 "Обґрунтування специфікації для лікарського засобу".

^b Інформація, що оснований на ДР, а серія ЛЗ, що була надана для дослідження, була виготовлена на місці перед введенням тваринам.

^c Інформація з протоколу дослідження.

^d 3.2.P.5.4 "Аналіз серій для лікарського засобу"; "-" = інформація відсутня.

Розшифровка: ЛЗ – лікарський засіб; EOSL ("end-of-shelf-life") – кінець терміну зберігання; НМWP ("high molecular weight protein") – білок високої молекулярної маси; ОФ-ВЕРХ – обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія; С-ВЕРХ – ситова високоефективна рідинна хроматографія.

інше

Безпека ПЕГ

В ході досліджень хронічної токсичності туроктокогу альфа пегол тривалістю 52 тижні, які дозволили здійснити дуже ретельну доклінічну оцінку безпеки туроктокогу альфа пегол, не було виявлено жодних причин для занепокоєння з точки зору безпеки, що могли б бути пов'язаними з ПЕГ. Далі, було показано, що ПЕГ у складі туроктокогу альфа пегол з часом виділяється з усіх тканин і виводиться із сечею й фекаліями. ПЕГ широко використовується у продуктах харчування, косметичці та у лікарських засобах (в якості допоміжної речовини або у кон'югованому з діючою речовиною вигляді). ПЕГілювання є добре вивченим методом, що зазвичай широко застосовується для подовження періоду напіввиведення ліків у кровообігу. Багато ПЕГілюваних препаратів присутні на ринку і розробляються, причому профіль ПЕГ в умовах доклінічного експерименту є широко вивченим. В клінічно значущих дозах ПЕГ є інертним і тому жодні функціональні зміни або зміни, що є важливими з токсикологічної точки зору, відсутні. Ймовірно, що білок терапевтичної дії, з яким кон'югований ПЕГ, забезпечує всі фармакологічні та токсикологічні ефекти при наявності малого або за відсутності адитивного ефекту з боку ПЕГ, крім тих, що виявлені в ході широкого дослідження системної ефективності: В

Директор
Погодаєва Д. М.

КОпія
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

деяких токсикологічних дослідженнях при введенні високих доз ПЕГ спостерігалася клітинна вакуоляризація, пов'язана з ПЕГ-фрагментами різного розміру. Цей ефект в першу чергу спостерігався у макрофагах різних тканин і в органах виділення, таких як нирка, печінка, а також у хороїдному сплетенні. Наявність пов'язаних з присутністю ПЕГ вакуолей не викликала жодної з клітинних реакцій (таких як запалення, дегенерація або некроз) і не супроводжувалася шкідливим впливом або функціональними змінами *in vivo* у тварин.

В ході досліджень токсичності у щурів і макак, які отримували туроктокогу альфа пегол, протягом періоду застосування препарату тривалістю до 52 тижнів пов'язана з лікуванням клітинна вакуолізація у щурів не спостерігалася. В ході дослідження хронічної токсичності на голих щурах Роуетт тривалістю 52 тижні, щоб оцінити можливий розподіл ПЕГ з туроктокогу альфа пегол, для визначення присутності ПЕГ було застосовано чутливий метод ІГХ-фарбування тканин мозку (включаючи хороїдне сплетення). ПЕГ не було виявлено в жодній тканині мозку (включаючи хороїдне сплетення). В ході дослідження токсичності тривалістю 52 тижні концентрацію ПЕГ у плазмі крові вимірювали методом ЯМР через 26 та 52 тижні повторного застосування дози 1200 МО/кг кожний 4-й день та через 2 тижні відновлення. Концентрації ПЕГ вимірювали на рівні або нижче LLOQ 0,38 мкг/мл. У відібраних на аналіз зразках СМР (спинномозкова рідина) при кінцевому забиванні тварин через 52 тижні застосування препарату та після кінця відновлення кількість присутнього ПЕГ вимірюванню методом ЯМР не піддавалася. Клінічна доза ПЕГ, що вводилася з туроктокогу альфа пегол за запропонованою схемою профілактичного застосування дози дітям і дорослим, становить 2,5-3,0 мкг/кг/тиждень і є малою у порівнянні з такими дозами деяких затверджених до застосування ПЕГільованих лікарських засобів (таблиця 18).

Таблиця 18. Дані оцінки тижневої дози ПЕГ з туроктокогу альфа пегол та затверджені ПЕГільовані лікарські засоби.

Лікарський засіб	Типова доза	Клінічна експозиція до ПЕГ на тиждень ^a	Розмір ПЕГ-фрагменту	Показання	Дата затвердження до застосування у ЄС та США
Кристека [®]	8 мг	12000 мкг/кг	10 кДа	Хронічна подагра	2010 (США)
Онкаспар [®]	4000 МО ^b (~47 мг)	1000 мкг/кг	5 кДа	Лейкемія	1994 (США), 2016 (ЄС)
Сомаверт [®]	10 мг	980 мкг/кг	5 кДа	Акромегалія	2002 (ЄС) та 2003 (США)
Цімзія [®]	400 мг	725 мкг/кг	40 кДа	CD, RA, PsA, AS ^c	2008 (США), 2009 (ЄС)
Рефіксія [®] /Рабінін [®]	2400 МО ^b	230 мкг/кг	40 кДа	Гемофілія В	2017 (США та ЄС)
Неуласта [®]	6 мг	33 мкг/кг	20 кДа	Нейтропенія	2002 (ЄС та США)
Адиновейт [®] /Аддинові [®]	4,2 мг	15 мкг/кг	20 кДа	Гемофілія А	2015 (США) та 2017 (ЄС)
Туроктоког альфа пегол	50- 60 МО/кг	2,5-3,0 мкг/кг	40 кДа	Гемофілія А	N/A
Пегасіс [®]	0,18 мг	2 мкг/кг	40 кДа	Гепатит С та В	2002 (ЄС та США)
Макуджен [®]	0,3 мг	0,7 мкг/кг	40 кДа	AMD	2004 (США) та 2006 (ЄС)
Плергіді [®]	125 мг	1 мкг/кг	20 кДа	Розсіяний склероз	2014 (ЄС та США)
Мирцера [®]	0,036 мг ^b	0,1 мкг/кг	30 кДа	Ниркова анемія	2007 (ЄС та США)
ПегІнtron [®]	0,064 мг ^b	0,4 мкг/кг	12 кДа	Гепатит С	2000 (ЄС) та 2001 (США)
Адаген [®]	1200 МО ^b	Дані відсутні	5 кДа	Імунізація	1990 (США)

Директор
Погодаєва Д. М.

КОPIЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

Примітка. Цей перелік запозичений і модифікований на основі інформації з посилань Stidl et al., 2016 та Ivens et al., 2015.

^a Тижнева ПЕГ-експозиція розрахована, виходячи з маси тіла дорослої людини 60 кг.

^b Доза для особи масою тіла 60 кг.

^c Затверджено до призначення при хворобі Крона (CD) у 2008 році, затверджено до призначення при ревматоїдному артриті (RA) у 2009 році, затверджено до призначення при псоріатичному артриті (PsA) та анкілозуючому спондиліті (AS) у 2013 році.

Розшифровка: AMD ("age-related macular degeneration" – вікова макулярна дегенерація; AS ("ankylosing spondylitis") – анкілозуючий спондиліт; CD ("Crohn's disease") – хвороба Крона; N/A ("not applicable") – не є застосовним; PsA ("psoriatic arthritis") – псоріатичний артрит; RA ("rheumatoid arthritis") – ревматоїдний артрит.

Концентрації ПЕГ у тканинах при клінічному застосуванні препарату оцінювали на основі концентрацій ПЕГ у тканинах і ФК, що спостерігалася для ПЕГ-фрагменту молекулярної маси 40 кДа в ході досліджень з розподілу і виведення у щурів при одноразовому застосуванні туроктокогу альфа пегол з радіоізотопною міткою у ПЕГ-фрагменті. З цих даних визначали кінцевий період напіввиведення ПЕГ у тканинах, а також тривалість часу до досягнення рівноважного стану. Кінцевий період напіввиведення ПЕГ у тканинах оцінювали шляхом застосування стандартних методів припасування лінії регресії до фази кінцевого виведення за даними спостереження з масиву даних розподілу у щурів. Позаяк рівноважний стан залежить виключно від напіввиведення, тривалість часу до досягнення рівноважного стану у кожній тканині розраховували помноженням $t_{1/2}$ на 3,3. Для прогнозування концентрацій ПЕГ у плазмі крові й тканинах після багаторазового застосування доз у щурів і у людей була побудована плазмова тканинна модель.

За прогнозами, у щурів рівні рівноважного стану в усіх тканинах досягалися протягом 52-тижневого дослідження токсичності, під час якого не було зареєстровано жодного шкідливого впливу.

За оцінками, рівноважна концентрація ПЕГ у плазмі крові й тканинах у щурів була у 2-4 рази вище розрахованих показників рівноважної концентрації, отриманих в рамках схеми застосування профілактичних доз у дітей і дорослих. У пацієнтів, які проходили лікування туроктокогом альфа пегол, не було виявлено жодних проблем з безпеки. Із загалу 270 пролікованих пацієнтів 192 особи (включаючи 63 дитини) проходили лікування протягом періоду тривалістю понад 3 роки, 135 пацієнтів (включаючи 12 дітей) – понад 4 роки і 16 пацієнтів (дітей не було) – понад 5 років.

Вимірний показник рівноважної концентрації ПЕГ в ході доклінічних досліджень 1200 МО/кг кожний 4-й день був поблизу або нижче LLOQ за методом ЯМР (LLOQ 0,38 мкг/мл). За прогнозами, клінічна концентрація ПЕГ є у 2-4 рази меншою, ніж рівноважна концентрація ПЕГ у доклінічних дослідженнях (тобто < 0,2 мкг/мл) і тому не піддаватиметься вимірюванню існуючим методом ЯМР. Рівноважна концентрація ПЕГ, що була прогнозована для схеми профілактичного застосування туроктокогу альфа пегол, була значно більшою за рівноважну концентрацію ПЕГ, отриману вимірюванням у дітей щотижня при застосуванні препаратів

Рібінин®/Рефіксія® протягом періоду тривалістю до 4,5 років (~5 мкг/мл) і вимірюванням у вагітних жінок, які отримували препарат Цімзія®

(~30 мкг/мл [57]). В ході програми клінічної розробки препаратів

Рібінин®/Рефіксія® не виявлено жодних проблем з безпеки, що могли б

бути пов'язаними із застосуванням ПЕГ. В огляді Кокран (Cochrane), який включав дані щодо 163 контрольованих випробувань і 46 випробувань

Директор
Погодаєва Д. М.

29, Березняківська
Київ 02098, Україна

	<p>відкритого типу, здійснили порівняння побічних реакцій, зареєстрованих в ході лікування препаратом Цімзія®, з тими, що спостерігалися при застосуванні інших існуючих чотирьох варіантів терапії із застосуванням препаратів анти-ФНП-альфа (фактор некрозу пухлини-альфа), що не містять ПЕГ (етанерсепт, інфліксимаб, адалімумаб і голімумаб). За результатами цієї оцінки дійшли висновку, що препарат Цімзія® не відрізняється суттєво від решти чотирьох анти-ФНП засобів за загальною частотою несприятливих явищ або частотою випадків дострокового виходу пацієнтів з дослідження через виникнення у них несприятливих явищ. Крім того, більшість несприятливих явищ, що були зареєстровані в ході лікування препаратом Цімзія®, були легкого або помірного ступеня тяжкості та були пов'язані з ФНП-альфа, а не з ПЕГ. Таким чином, вважається, що ризик виникнення проблем з безпеки, що могли б бути пов'язані з ПЕГ, при застосуванні туроктокогу альфа пегол є низьким.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Компанія "А/Т Ново Нордиск" розробила туроктоког альфа пегол з метою зменшення частоти застосування дози і для забезпечення більшої тривалості збереження ефекту дії FVIII при лікуванні на вимогу, при хірургічному втручанні та при попередженні виникнення епізодів кровотечі у пацієнтів з гемофілією А.</p> <p>Результати дослідження первинної фармакодинаміки підтвердили механізм дії туроктокогу альфа пегол і бажану подовжену тривалість його дії. Вплив на кінцеві точки фармакологічної безпеки (артеріальний тиск, показники електрокардіографічного обстеження, частота дихання, температура, неврологічні параметри/кінцеві точки ЦНС та результати аналізу сечі) при застосуванні доз ≤ 2500 МО/кг не спостерігався.</p> <p>Показано, що туроктоког альфа пегол характеризується приблизно у 2 рази більшим показником $t_{1/2}$ у порівнянні з rFVIII внаслідок приблизно у 2 рази слабкішого кліренсу туроктокогу альфа пегол у порівнянні з rFVIII; показники об'єму розподілу туроктокогу альфа пегол та rFVIII були схожими. Показано, що туроктоког альфа пегол демонструє пропорційність доз у мишей лінії F8-KO у дозовому діапазоні 35-280 МО/кг. Крім того, продемонстровано, що ФК препарату туроктокогу альфа пегол характеризується алометричністю масштабування у тварин усіх видів.</p> <p>Після повторного застосування доз у щурів Вістар і у яванських макак утворювалися нейтралізуючі антитіла, що з часом (2-4 тижні) призводило до зменшення експозиції. Щоб уникнути відгуку імунної системи за участю Т-клітин і уможливити здійснення оцінки хронічної токсичності після хронічної експозиції, були використані голі щури Роуетт. Підтверджено, що у голих щурів Роуетт безперервна експозиція триває протягом періоду до 52 тижнів.</p> <p>Продемонстровано, що ПЕГ-фрагмент туроктокогу альфа пегол широко розподіляється в організмі й поступово виділяється з плазми крові й тканин і виводиться як з сечею, так і з фекаліями. Туроктоког альфа пегол добре переносився після одноразового застосування доз до 25000 МО/кг у щурів Вістар, повторного застосування доз до 2500 МО/кг кожний 2-й день протягом двох тижнів у щурів Вістар та до 1200 МО/кг кожний 4-й день протягом періоду до 52 тижнів у голих щурів Роуетт. Яванським макакам туроктоког альфа пегол вводили в дозі до 2500 МО/кг кожний 3-й день протягом двох тижнів. Спираючись на дані щодо неімунногенних ефектів, в усіх дослідженнях токсичності при повторному застосуванні доз найвищий застосований дозовий рівень визначали як максимальну дозу, при якій не спостерігається шкідливого впливу (NOAEL).</p>

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна

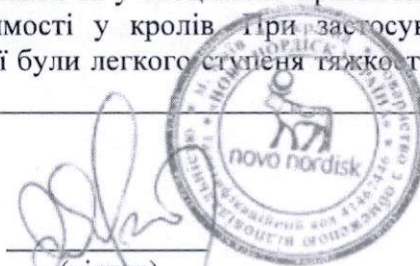
В ході досліджень хронічної токсичності туроктокогу альфа пегол не визначено жодних проблем щодо безпеки, що могли б бути пов'язаними з ПЕГ. З метою оцінки можливого розподілу ПЕГ в мозку було застосовано чутливе ІГХ-фарбування для виявлення присутності ПЕГ у тканинах мозку (включаючи хороїдне сплетення). Через 52 тижні повторного застосування туроктокогу альфа пегол в дозах до 1200 МО/кг кожний 4-й день в жодній з тканин мозку не було виявлено ПЕГ зі складу туроктокогу альфа пегол. Концентрації ПЕГ у плазмі крові вимірювали методом ЯМР в ході дослідження хронічної токсичності в діапазоні величин поблизу або нижче LLOQ 0,38 мкг/мл. Кількість ПЕГ, що містилася у СМР, вимірюванню не піддавалася.

Причин для занепокоєння з точки зору можливості генотоксичності або канцерогенності туроктокогу альфа пегол не виявлено.

За результатами гістопатологічної оцінки, проведеної на статевозрілих щурах, ознаки наявності несприятливих ефектів дії на репродуктивні органи не зареєстровані. Дослідження токсичності охоплювали вікові групи молодих, нестатевозрілих і дорослих тварин і не визначили будь-які цільові органи. Таким чином, додаткові дослідження на молодих тваринах вважалися не потрібними і тому не проводилися.

Місцеву переносимість оцінювали в рамках досліджень повторного застосування доз у щурів і яванських макак та у спеціально присвяченому цьому дослідженні місцевій переносимості у кролів. При застосуванні туроктокогу альфа пегол місцеві реакції були легкого ступеня тяжкості або відсутніми.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Мороз В.В.
(П. І. Б.)

Директор
Погодаєва Д. М.

КОПІЯ
ВІДПОВІДАЄ ОРИГІНАЛУ
ТОВ «ФАРМАГЕЙТ ПЛЮС»
29, Березняківська
Київ 02098, Україна