

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 доклінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина)
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<i>In vitro</i> Дані первинної фармакодинаміки свідчать про те, що щури та макаки-резуси є фармакологічно релевантними видами. Здатність соматрогону зв'язуватися з рецептором гормону росту в макак-резусів приблизно в 2 рази нижча порівняно з людиною, проте різниця в здатності соматрогону зв'язуватися з рецептором гормону росту в людини та щурів не виявилася статистично значущою. Згідно з даними літератури (Vottero et al. 2003) рецептори гормону росту людини та макак-резусів демонструють подібність білкової послідовності на рівні 94,1%. Подібність амінокислотної послідовності рецепторів гормону росту щурів і людини становить 68,9% (Baumbach et al. 1989). Істотні залишки рецептора гормону росту людини, які взаємодіють з гормоном росту (R43, W104, E127, K167, W169 та N218, як повідомляється в роботі De Vos et al. 1992), зберігаються у макак-резусів, а чотири амінокислоти з шести — у щурів. Результати аналізу вирівнювання послідовностей свідчать на користь твердження про подібність між білком, що зв'язує гормон росту, в щурів і людини, а також між білком, що зв'язує гормон росту, в макак-резусів і людини. Щоб порівняти соматропін і соматрогон, концентрацію останнього розраховували на основі вмісту в ньому гормону росту людини. У деяких дослідженнях для розрахунку загальної дози застосовували вміст гормону росту 72,6% відносно глікозильованого препарату. Згідно з іншими дослідженнями, вміст гормону росту 72,6% був

пов'язаний виключно з білковим каркасом, тобто без урахування гліканів, що дорівнює 57,8 % гормону росту в глікозильованому препараті відповідно до еквімолярного продукту. Обидва методи демонструють подібний вміст гормону росту людини відносно соматрогону (72,6 % від 30 469 Да або 57,8 % від 38 254 Да). Зазначимо, що здатність до зв'язування соматрогону у 8–13 разів нижча, ніж здатність до зв'язування соматропіну з рецептором гормону росту людини. Аналогічним чином, індукція соматропіном проліферації клітин *in vitro* приблизно в 33–43 рази сильніша, ніж соматрогоном, а для індукованого соматрогоном фосфорилування STAT5b були необхідні вищі концентрації, ніж для соматропіну. Це свідчить про знижену активність соматрогону *in vitro* порівняно з соматропіном.

In vivo

Дані *in vivo* свідчать про подібний приріст маси тіла у щурів з гіпофізектомією після одноразового підшкірного введення соматрогону в дозі 0,55 і 1,1 мг білка/кг (що за деякими даними еквівалентно 0,4 і 0,8 мг/кг гормону росту людини) порівняно з щоденним введенням 0,1 мг/кг соматропіну. Крім того, повторне підшкірне введення соматрогону в дозі 0,48 мг білка/кг/дозу (що за деякими даними еквівалентно 0,35 мг/кг гормону росту людини) кожні 4 дні протягом 12 діб призводило до такого ж збільшення приросту маси тіла, як і щоденне введення соматропіну (0,1 мг/кг/дозу). Таким чином, попри наявність даних *in vitro*, які вказують на знижену активність соматрогону порівняно з препаратом Біо-Тропін щодо здатності до зв'язування, клітинної проліферації та фосфорилування STAT5b, дані *in vivo*, отримані від щурів з гіпофізектомією, свідчать про еквівалентну активність стосовно приросту маси тіла, але з меншою кількістю ін'єкцій і дещо меншою загальною дозою гормону росту. Крім того, відповідь ІФР-1 після одноразового підшкірного введення соматрогону щурам з гіпофізектомією була сильнішою (значення C_{max} було у 3–4 рази вищим), ніж після щоденного введення соматропіну аналогічної молярності, тобто 0,6 мг білка/кг соматрогону (що за деякими даними еквівалентно 0,35 мг/кг гормону росту людини) порівняно з 0,35 мг/кг соматропіну та 1,8 мг білка/кг соматрогону (що за деякими даними еквівалентно 1,05 мг/кг гормону росту людини) порівняно з 1,05 мг/кг соматропіну. Значення T_{max} ІФР-1 після лікування соматрогоном становило 36–48 годин порівняно з 20–24 годинами після лікування соматропіном, що підтверджує пролонговану дію соматрогону. Така різниця між питомою активністю *in vitro* та активністю *in vivo* соматрогону порівняно з соматропіном пояснюється як експозицією, так і різними параметрами зв'язування рецептора гормону росту людини. Попри те, що соматрогон має повільнішу константу асоціації порівняно з соматропіном, константи

	<p>дисоціації більш схожі між собою, тому триваліша стимуляція рецептора зменшує ефект повільнішої швидкості асоціації в дослідженнях <i>in vitro</i>. Таким чином, різниця в питомій активності <i>in vitro</i> між соматропіном і соматрогоном зменшується зі зростанням тривалості лікування в клітинних дослідженнях. Соматрогон <i>in vivo</i> індукує доволі високий показник C_{max} з тривалим періодом напіввиведення, призводячи до стійкої активації рецепторів, внаслідок чого в доклінічних дослідженнях спостерігається підвищення рівня продукції ІФР-1 та подальший приріст маси тіла. Результати цих досліджень демонструють фармакологічну активність соматрогону в усіх діапазонах доз, які тестувалися в 4-тижневому дослідженні (1,8, 18 і 90 мг/кг). Рівень ІФР-1 до введення препарату був вищим на 19-й день порівняно з рівнем до введення препарату на 1-й день, тобто це свідчить про стійку активність соматрогону. Втім, відповідь ІФР-1 не була пропорційною дозі (рівень ІФР-1 в кровообігу при застосуванні середньої дози був вищим, ніж при застосуванні високої дози, як у чоловіків, так і у жінок). Водночас у 26-тижневому дослідженні соматрогон (1,5, 15 або 30 мг/кг) спричиняв дозозалежне зростання ІФР-1. Крім того, відповідь ІФР-1 на введення соматропіну (3,6 мг/кг/добу), дія середньої (15 мг/кг) та високої (30 мг/кг) доз соматрогону була аналогічною, тоді як низька доза соматрогону (1,5 мг/кг) індукувала більшу концентрацію ІФР-1, ніж у контрольному зразку, але меншу, ніж при введенні соматропіну. Отже, оцінка залежності відповіді від дози у тварин з нормальною функцією гіпофіза ускладнена через наявність ендогенного гормону росту та індукцію нормальних рівнів ІФР-1, але істотне збільшення відповіді ІФР-1 з 1-го по 91-й день свідчить про те, що соматрогон має біологічну активність, подібну до гормону росту.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Вторинну фармакодинаміку оцінювали шляхом проведення аналізу <i>in vitro</i>, в якому оцінювали нецільове зв'язування соматрогону з рецепторами та порівнювали з соматропіном. У панелі з 70 рецепторів соматрогон не продемонстрував значущої афінності до жодного з відібраних рецепторів, за винятком глутаматного (ділянка NMDA PCP) рецептора. Аналогічне інгібування для цієї ділянки продемонстрували як соматрогон, так і соматропін (69,95 % та 83,98 % відповідно). Отже, встановлено, що зв'язування відбувається через гормон росту, а не через С-кінцевий пептид (СТР), крім того, аналіз клінічних ознак, отриманих під час токсикологічних досліджень на щурах та мавпах, не виявив ознак впливу на центральну нервову систему, тобто немає жодних підстав вважати, що це може становити загрозу безпечності. Злиття С-кінцевого пептиду з рекомбінантним гормоном росту людини не впливає на профіль нецільового зв'язування соматрогону.</p>

3) фармакологія безпеки	Окремі фармакологічні дослідження безпечності соматрогону не проводилися, але потенційний вплив соматрогону на дихальну, центральну нервову та (або) серцево-судинну системи вивчали в опорному дослідженні токсичності багаторазових доз на щурах та опорному дослідженні токсичності багаторазових доз на макаках-резусах. Такий підхід є прийнятним відповідно до настанови S6(R1) Міжнародної конференції з гармонізації.
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів з соматрогоном не проводились. Втім, відсутність таких досліджень є прийнятною з огляду на характер цього біологічного препарату та специфічність його фармакологічної активності.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Дослідження фармакокінетики (ФК) та токсикокінетики (ТК) одноразових доз проводили після підшкірного введення соматрогону щурам лінії Спрег-Дулі та макакам-резусам. Дані з токсикокінетики та імуногенності соматрогону оцінювали під час опорних досліджень токсичності багаторазових доз у щурів (до 4 тижнів) та макак-резусів (до 26 тижнів) після багаторазового підшкірного введення соматрогону. Дослідження ембріофетального розвитку (ЕФР), яке проводилося на статевозрілих щурах, продемонструвало наявність залежного від дози впливу соматрогону на плід. Досліджень зв'язування з білками, розподілу, метаболізму або виведення не проводилося.</p> <p>Розроблено та загалом успішно валідовано низку таких біоаналітичних методів, як кількісне визначення соматрогону в сироватці крові щурів (зокрема плодів та вагітних щурів) та макак-резусів, кількісне визначення соматропіну в сироватці крові мавп, якісне визначення антитіл до соматрогону, карбокси-термінального пептиду та соматропіну в сироватці крові щурів та мавп, а також якісне визначення нейтралізуючих антитіл до соматрогону та соматропіну в сироватці крові щурів і макак-резусів.</p> <p>Для кількісного визначення загального рівня ІФР-1 у сироватці крові щурів та мавп застосовували імуноферментний аналіз (ІФА) з метою підтвердження досліджень багаторазових доз згідно з вимогами належної лабораторної практики у щурів лінії Спрег-Дулі та макак-резусів.</p> <p>Для кількісного визначення рівня ІФР-1 у токсикологічних дослідженнях на макаках-резусах застосовували наявний у продажу імуноферментний аналіз на ІФР-1 людини. Цей метод є прийнятним, оскільки амінокислотні послідовності ІФР-1 макак-резусів і людини співпадають, а також з огляду на пошукову мету доклінічного дослідження.</p>

2) всмоктування	<p>Фармакокінетику соматрогону стосовно фармакодинамічної відповіді оцінювали порівняно з наявним у продажу соматропіном після одноразової ін'єкції щурам з гіпофізектомією. Значення C_{max} було суттєво вищим для соматрогону, ніж для препарату порівняння. Кінцевий період напіввиведення соматрогону не залежав від дози та в 4,5 рази перевищував аналогічний показник для соматропіну. Через це площа під кривою залежності концентрації соматрогону від часу (AUC) була в 10 разів вищою порівняно з соматропіном. Наостанок, значення T_{max} спостерігали через 8 годин для соматрогону порівняно з 0,5 години для препарату порівняння. Згідно з цими результатами, соматрогон спричиняв більш високі рівні ІФР-1 у більш пізні часові точки, тобто це свідчить про його довготривалу дію. Для визначення рівня гормону росту людини та ІФР-1 застосовували комерційно доступні тест-набори, а відповідний опис тестів містив параметри валідації. Оскільки дослідження мало пошуковий характер, це вважалось достатнім.</p> <p>ІФР-1 та IGFBP-3 є біомаркерами для лікування гормоном росту. Було підтверджено, що рівень IGFBP-3 не вимірювали в доклінічних дослідженнях. Однак рівень IGFBP-3 вимірювали в клінічних дослідженнях фази 1, тому вважається, що вплив IGFBP-3 на інтерпретацію доклінічних даних щодо ІФР-1 є малоімовірним.</p> <p>Дослідження фармакокінетики та токсикокінетики одноразових доз проводили після підшкірного введення соматрогону щурам та макакам-резусам (токсикологічні види). Дані з токсикокінетики та імуногенності соматрогону оцінювали під час опорних досліджень токсичності багаторазових доз у щурів (4-тижневе дослідження токсичності) та макак-резусів (4-тижневе та 26-тижневе дослідження токсичності) після багаторазового підшкірного введення соматрогону. Показник експозиції (який оцінювали за значеннями C_{max} та AUC) збільшувався приблизно пропорційно до дози. Загалом видимих відмінностей у системній експозиції, пов'язаних зі статтю, не спостерігалось.</p> <p>Три копії карбокси-термінального пептиду (1 копія зливається на N-кінці і 2 копії — на C-кінці) бета-ланцюга хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) зливаються з терапевтичним білком гормону росту з утворенням соматрогону. Очікується, що глікозилування негативно зарядженої, сильно сіалільованої частини карбокси-термінального пептиду соматрогону може призвести до збільшення періоду напіввиведення з плазми крові внаслідок зниження ниркового кліренсу та (або) зниження кліренсу через асіалоглікопротеїнові рецептори. Про це свідчать дослідження як одноразових, так і багаторазових доз. У дослідженні одноразових доз у щурів період напіввиведення соматрогону становив приблизно 7 годин порівняно з 1,5 години для соматропіну. У дослідженні багаторазових доз у мавп</p>
-----------------	---

	<p>середній період напіввиведення соматрогону становив ~18 годин порівняно з середнім періодом напіввиведення соматропіну, який становив 4,5 години. Згідно з очікуваннями, експозиція соматрогону виявилася вищою, ніж соматропіну, у щурів та мавп через суттєво триваліший період напіввиведення.</p> <p>Частота виявлення антитіл до соматрогону була вищою у щурів, ніж у макак-резусів, причому антитіла виявляли як до домену гормону росту людини, так і до С-кінцевого пептиду (СТР) соматрогону в обох видів. У контрольній групі в дослідженні на щурах також були виявлені антитіла до препарату. Після проведення дослідження вплив соматрогону на цю групу не виключався. Наявність антитіл до препарату в контрольній групі не вплинула на отримані висновки щодо аналізу токсикокінетики у цьому дослідженні. Було виявлено нейтралізуючі антитіла, однак на експозицію соматрогону та відповіді на інсуліноподібний фактор росту (ІФР)-1 у цих тварин вони не впливали. Частота індукції антитіл до лікарського засобу (АЛЗ) була подібною до тієї, що спостерігалася при застосуванні соматрогону.</p>
3) розподіл	Дослідження розподілу не проводилися.
4) метаболізм	Дослідження метаболізму не проводилися.
5) виведення	Дослідження виведення не проводилися.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Соматрогон і соматропін продемонстрували схожі профілі індукції CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4 в умовах дослідження гепатоцитів <i>in vitro</i>. У дослідженні застосовували первинні гепатоцити людини, отримані від трьох різних донорів. У цьому дослідженні оцінювали потенціал соматрогону (з Генотропіном в якості препарату порівняння) щодо індукції експресії мРНК CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4 та (або) активності ферментів у 3 донорів кріоконсервованих гепатоцитів людини, які отримували соматрогон у концентраціях 100, 500 або 1000 нг/мл. Досліджувані концентрації соматрогону (100, 500 та 1000 нг/мл) відповідали прогнозованим концентраціям препарату у рівноважному стані на основі популяційного фармакокінетичного аналізу в дослідженні SP-P-004 серед пацієнтів дитячого віку, які отримували дозу соматрогону 0,66 мг/кг/тиждень. У цьому дослідженні значення C_{max} за апостеріорною оцінкою становило 690 ± 261 нг/мл (діапазон: 140–1410 нг/мл). Соматрогон та соматропін не вважаються індукторами CYP1A2 та CYP2B6, але можуть вважатися слабкими індукторами ферменту CYP3A4.</p> <p>Оскільки клінічний досвід застосування рекомбінантного гормону росту людини у пацієнтів є досить широким, можна припустити, що соматрогон діє за аналогічним фармакологічним механізмом, що й рекомбінантний гормон росту, через зв'язування з рецептором гормону росту, тому жодних нових побічних реакцій, окрім вже</p>

	<p>відомих для препаратів рекомбінантного гормону росту людини, не очікується.</p> <p>Малоймовірно, що одночасне застосування препарату, який метаболізується СУРЗА, з соматрогоном потребуватиме коригування дози з огляду на всі наявні дані.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Фармакокінетику соматрогону порівнювали з застосуванням трьох партій препарату. Для соматрогону та ІФР-1 спостерігалися аналогічні профілі залежності концентрації від часу. Зразки зберігали при температурі –20 °С, тому даних щодо стабільності досліджуваного препарату в сироватці крові щурів при цій температурі немає. Однак, оскільки метою дослідження було порівняти фармакокінетику трьох партій соматрогону і всі три партії оброблялися однаковою чином, вважається, що проблеми зі стабільністю при температурі –20 °С мали незначний вплив на висновки дослідження.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Два не опорних дослідження токсичності одноразових доз соматрогону були проведені на щурах та мавпах. Жодне з досліджень не відповідало вимогам належної лабораторної практики. Це є прийнятним через наявність досліджень токсичності багаторазових доз, які відповідають вимогам належної лабораторної практики, проведених на обох видах тварин. Під час дослідження на щурах за станом тварин у клітці та клінічними ознаками спостерігали після підшкірного введення 3,6, 36 або 180 мг/кг соматрогону протягом 7-денного періоду, після чого на 7-й день тварин умертвляли, але розтин не проводили. Проби крові для оцінки токсикокінетики збирали перед введенням, а також через 1, 2, 4, 8, 24 і 72 години після введення тільки на 1-й день спостережень. Усі тварини залишилися живими до кінця дослідження; жодного впливу на клінічні ознаки або масу тіла, пов'язаного із введенням досліджуваного препарату, не було виявлено. Загалом, середні значення AUC_{last} та C_{max} зростали зі збільшенням дози; відмінностей, пов'язаних зі статтю, виявлено не було. Під час дослідження на мавпах протягом 14-денного періоду спостереження за тваринами в клітці, які отримували 1,8 або 90 мг/кг соматрогону підшкірно, фіксували клінічні ознаки, а після завершення дослідження тварин повертали у стокову популяцію. Оцінювали показники загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі (до початку введення препарату, на 7-й день та перед завершенням дослідження). Проби крові для оцінки токсикокінетики збирали перед введенням, а також через 1, 2, 4, 8, 24, 48 і 72 години після введення тільки на 1-й день спостережень. Усі тварини залишилися живими до кінця дослідження; жодного впливу на клінічні ознаки, масу тіла або клінічну патологію, пов'язаного із введенням досліджуваного препарату, не</p>

	<p>було виявлено. Загалом, середні значення AUC_{last} та C_{max} зростали зі збільшенням дози; відмінностей, пов'язаних зі статтю, не спостерігалось. Таким чином, соматрогон добре переносився після одноразового підшкірного введення щурам до 180 мг/кг та мавпам до 90 мг/кг згідно з даними спостережень у клітці, масою тіла та клінічною патологією у мавп.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Дослідження токсичності багаторазових доз проводили на щурах (4 тижні) та маках-резусах (4 тижні та 26 тижнів), обидва види вважаються фармакологічно релевантними згідно з наявними фармакологічними даними. Усі 3 дослідження відповідали вимогам належної лабораторної практики, при цьому соматрогон вводили підшкірно (передбачуваний клінічний шлях введення).</p> <p>Щури</p> <p>Під час 4-тижневого дослідження на щурах соматрогон вводили підшкірно двічі на тиждень у дозах 0, 3,6, 36 або 180 мг/кг. Усі тварини залишилися живими до кінцевої евтаназії. Жодних несприятливих впливів, пов'язаних із досліджуваним препаратом, на клінічні ознаки, показники коагуляції, аналізу сечі або макроскопічні параметри не було виявлено. Щодо збільшення маси тіла та підвищеного споживання їжі самцями та самицями щурів при застосуванні соматрогону в дозі ≥ 36 мг/кг повідомляли, що цей факт пов'язаний з очікуваною фармакологічною активністю препарату, що є цілком вірогідним. Клінічна патологія, яка проявлялася у вигляді легкої анемії, зафіксована при застосуванні 180 мг/кг у представників обох статей, була оборотною і не вважалася побічною реакцією. Також повідомлялося про дозозалежне підвищення рівня тригліцеридів у представників обох статей у дозі ≥ 36 мг/кг, яке здебільшого було оборотним і вважалось таким, що відповідає попереднім даним щодо гормону росту і не є побічною реакцією. Дані літератури свідчать про те, що описані зміни в молочних залозах (фемінізація (самці) та лобулярна гіперплазія (самиці)) вже спостерігались у щурів, яким вводили рекомбінантний гормон росту людини, і, отже, не є унікальними для соматрогону. Більшість тварин з контрольної групи та групи 180 мг/кг продукували антитіла до препарату, які були специфічними до домену гормону росту та карбокси-термінального пептиду соматрогону і були нейтралізуючими. Втім, оскільки ці антитіла не впливали ані на експозицію, ані на біологічну реактивність (приріст маси тіла та ІФР-1), це питання додатково не досліджували. Окрім клінічних та (або) мікроскопічних ефектів, пов'язаних з локальним подразненням у місці ін'єкції, всі ефекти, зафіксовані після повторного підшкірного введення соматрогону, вважались прямо або опосередковано пов'язаними з його очікуваною фармакологічною активністю і були частково або повністю оборотними через 2 тижні фази відновлення.</p>

Отже, дози до 180 мг/кг переносилися добре, а рівень відсутності спостережуваних побічних реакцій (NOAEL) становив 180 мг/кг і був пов'язаний з середніми значеннями C_{max} на 26-й день та AUC_{last} 95,7 мкг/мл та 3280 мкг•год/мл відповідно.

Мавпи

Під час 4-тижневого дослідження на мавпах соматрогон вводили підшкірно кожні 6 днів (усього 5 доз) у дозах 0, 1,8, 18 і 90 мг/кг. Випадок загибелі однієї самиці, яка отримала високу дозу, не був пов'язаний з будь-якими клінічними проявами перед смертю, і розтин не виявив жодних макроскопічних або мікроскопічних ознак, пов'язаних з досліджуваним препаратом, тому цей випадок не вважався пов'язаним з лікуванням. Решта тварин залишилася живими до запланованого завершення дослідження. Жодних побічних реакцій, пов'язаних з досліджуваним препаратом, не спостерігалось в клінічних показниках, масі тіла, офтальмологічних, електрокардіографічних, клініко-патологічних, макроскопічних або вагових параметрах органів. Оборотно незначне або легке гостре запалення, периваскулярна інфільтрація мононуклеарними клітинами та фіброплазія в місцях ін'єкції у дозі ≥ 18 мг/кг не вважалися побічними реакціями. Низький позитивний титр антитіл виключно до компонента гормону росту соматрогону був виявлений у одного самця при введенні 90 мг/кг; антитіла не були нейтралізуючими проти соматрогону або гормону росту. Антитіла до карбокси-термінального пептиду (СТР) не утворювалися. Рівень відсутності спостережуваних побічних реакцій становила висока доза 90 мг/кг, яка асоціювалася з середніми значеннями C_{max} на 19-й день та AUC_{last} 119 мкг/мл та 4100 мкг•год/мл відповідно. Хронічна токсичність багаторазових доз оцінювалася лише для одного виду: макак-резусів. Цей підхід був схвалений Комітетом з лікарських препаратів для медичного застосування на попередній науковій раді. Вибір макак-резусів був зумовлений побоюваннями щодо можливої імунної відповіді, яка може розвинути у щурів. Ці побоювання вважаються обґрунтованими через високу частоту утворення нейтралізуючих антитіл до соматрогону, яка спостерігалася у 4-тижневому дослідженні токсичності багаторазових доз у щурів при застосуванні високих доз 180 мг/кг. Відсутність досліджень хронічної токсичності у представників другого виду є прийнятною.

Під час 26-тижневого дослідження на мавпах соматрогон вводили підшкірно кожні 5 днів у дозах 0, 1,5, 15 або 30 мг/кг протягом 26 тижнів. Дослідження також включало додаткову порівняльну групу, в якій препарат Біо-Тропін вводили підшкірно один раз на добу в дозі 3,6 мг/кг/добу. Застосування соматропіну для щоденного введення в якості препарату порівняння схвалено, а Біо-

	<p>Тропін є соматропіном, ідентичним до Генотропіну, зареєстрованого в ЄС лікарського засобу, який застосовувався в якості препарату порівняння в клінічних дослідженнях. Макроскопічні дані, пов'язані з досліджуваним препаратом, не виявили жодних змін у масі органів. Мікроскопічна оцінка виявила зміни виключно в місці ін'єкції. Основною особливістю виявилася мінімальна інфільтрація змішаними клітинами як у групі соматропіну, так і в групі соматрогону; ці ефекти здебільшого минали після завершення фази відновлення. Рівнем відсутності спостережуваних побічних реакцій вважалася доза 30 мг/кг, яка асоціювалася з середніми значеннями C_{max} на 1-й день та AUC_{last} 50,9 мкг/мл та 1430 мкг•год/мл відповідно. Слід зазначити, що жодного впливу на масу тіла після підшкірного введення соматрогону мавпам як під час 4-тижневого, так і 26-тижневого досліджень багаторазових доз не було виявлено. Крім того, у дослідженні хронічних ефектів не було виявлено жодних токсикологічно значущих ефектів, пов'язаних з дією гормону росту. Виникли сумніви щодо адекватності рівнів експозиції в цьому дослідженні. Однак, дози 180 та 30 мг/кг у 4-тижневому дослідженні на щурах та 26-тижневому дослідженні на мавпах забезпечили кратність експозиції $234\times$ та $71\times$ відповідно на основі C_{av}. Попри те, що границі експозиції на основі значень AUC загалом нижчі, ніж для C_{av}, вони все одно вважаються прийнятними, оскільки у тварин, які отримували середні та високі дози протягом 4-тижневого дослідження на щурах та 4-тижневого дослідження на мавпах, а також 26-тижневого дослідження на мавпах, експозиція у понад 10 разів перевищувала відповідну клінічну експозицію, рекомендовану в настанові S6(R1) Міжнародної конференції з гармонізації.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p>Оцінка генотоксичності соматрогону не проводилася. Такий підхід є прийнятним відповідно до настанови S6(R1) Міжнародної конференції з гармонізації для лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій.</p>
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Оцінка генотоксичності соматрогону не проводилася. Такий підхід є прийнятним відповідно до настанови S6(R1) Міжнародної конференції з гармонізації для лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій.</p>
4) канцерогенність:	<p>Відповідно до вимог настанови S6(R1) Міжнародної конференції з гармонізації стандартні біологічні дослідження канцерогенності також не є рекомендованими чи обов'язковими для лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій. Крім того, настанова S1A Міжнародної конференції з гармонізації передбачає, що дослідження канцерогенності, як правило, не потрібні для ендегенних</p>

	<p>речовин, що застосовуються в якості замісної терапії (тобто, на фізіологічному рівні). Однак соматрогон є фактором росту тривалої дії, і для розвіювання будь-яких занепокоєнь щодо канцерогенності заявник провів оцінку канцерогенності. У дослідженнях токсичності багаторазових доз соматрогону не було виявлено жодних ознак, які б вказували на його канцерогенний потенціал. Жодних побічних реакцій у щурів та макак-резусів, які отримували соматрогон, не спостерігалось. Результати, отримані під час 4- та 26-тижневих досліджень, відповідали фармакологічній активності препарату або були пов'язані з місцевою дією у місці ін'єкції. Попри можливу доцільність проведення триваліших досліджень, утворення антитіл до препарату та результати досліджень у місці ін'єкції можуть перешкоджати завершенню традиційного 2-річного дослідження канцерогенності. Клінічні дослідження з оцінки безпечності та ефективності соматрогону, які підтримують цю заяву на реєстрацію, передбачали інтенсивний моніторинг концентрацій ІФР-1, зокрема заздалегідь визначені критерії зниження дози у випадку надмірних концентрацій ІФР-1 або виникнення побічних реакцій. Проте нам невідомо про можливий нефізіологічний розподіл у тканинах, властивий соматрогону, оскільки дослідження розподілу не проводились. Відсутність досліджень канцерогенності є прийнятною.</p>
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Дослідження репродуктивної та ембріофетальної токсичності (DART) проводились тільки на одному виді тварин — цей підхід був схвалений Комітетом з лікарських препаратів для медичного застосування у науковій консультації, отриманій у 2011 р., і вважається прийнятним. Базові дослідження репродуктивної та ембріофетальної токсичності передбачали дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку (FEED), ембріофетального розвитку (EFD), а також пре- та постнатального розвитку (PPND), що проводилися на щурах лінії Спрег–Доулі. Усі звіти про дослідження репродуктивної та ембріофетальної токсичності містять заяви про відповідність принципам належної лабораторної практики ОЕСР, за винятком токсикокінетики для дослідження ембріофетального розвитку на щурах, яке не відповідало принципам належної лабораторної практики. Компанія Пфайзер провела додаткові токсикокінетичні аналізи в рамках дослідження ембріофетального розвитку, які не були проведені відповідно до принципів належної лабораторної практики ОЕСР, але відповідають вимогам</p>

	<p>належної лабораторної практики Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), що є прийнятним. Токсикокінетичні дані деяких досліджень не представлені, але дані токсикокінетичних досліджень багаторазових доз, а також дані дослідження ембріофетального розвитку вважаються достатніми. У всіх ключових дослідженнях репродуктивної та ембріофетальної токсичності повідомляється про рівень відсутності спостережуваних побічних реакцій при введенні високої дози 30 мг/кг. У розділі 5.3 Короткої характеристики лікарського засобу щодо даних ембріофетального розвитку зазначено, що резерв безпеки у 14 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини (MRHD) на основі значення AUC, що є прийнятним.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>У дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку соматрогон вводили самцям і самицям щурів лінії Спрег–Дуолі кожні 2 дні у дозах 0 (контроль), 3, 10 або 30 мг/кг шляхом підшкірної ін'єкції. Усі тварини залишилися живими до кінцевої евтаназії за винятком 3 самців, загибель яких не була пов'язана з досліджуваним препаратом. Про збільшення середньої маси тіла та підвищене споживання їжі повідомлялося при застосуванні доз ≥ 10 мг/кг у самців та ≥ 3 мг/кг у самиць; ці дані пов'язані з очікуваною фармакологічною активністю соматрогону та не вважаються побічними реакціями. Тривалість естрального циклу та копулятивний цикл суттєво збільшувалися при застосуванні 10 мг/кг, а кількість естральних циклів суттєво зменшувалася при застосуванні ≥ 3 мг/кг. Однак жодного впливу на показники спарювання, фертильності та плодючості не спостерігалось. Спостерігали істотно більшу кількість лютеїнових тіл при застосуванні ≥ 10 мг/кг та місць імплантації при застосуванні 30 мг/кг, а також дещо більшу передімплантаційну втрату при застосуванні ≥ 10 мг/кг, але всі інші параметри функції матки були подібними до показників контрольної групи. Ці дані представлені в розділі 5.3 Короткої характеристики лікарського засобу. Жодних ефектів, пов'язаних із досліджуваним препаратом, на параметри сперматозоїдів (рухливість, концентрацію та морфологію) не було виявлено. Розтин не виявив жодних макроскопічних ознак, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату. Спостерігалось кілька випадків збільшення маси органів, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату, при дозах ≥ 10 мг/кг у самиць та 30 мг/кг у самців, які були пов'язані з підвищеною масою тіла. На основі отриманих результатів рівень відсутності спостережуваних побічних реакцій щодо системної токсичності для самців і самиць, а також для репродуктивної функції та фертильності становив 30 мг/кг.</p>

ембріотоксичність	<p>У базовому дослідженні ембріофетального розвитку соматрогон вводили шляхом підшкірної ін'єкції кожні 2 доби з 6-го по 18-й день гестації самицям щурів лінії Спрег-Доулі (25/група), що були підібрані за часом спарювання, у дозах 0 (контроль), 3, 10 або 30 мг/кг. Зразки крові для визначення концентрацій досліджуваних речовин у сироватці крові та токсикокінетичних параметрів відбирали додатково у 9 тварин на дозу, перед введенням та через 1, 2, 4, 8, 24 та 48 годин після введення на 6-й та 18-й дні гестації; зразки крові відбирали у 3 контрольних тварин на 6-й та 18-й дні гестації через 8 годин після введення дози. Крім того, зразки крові відбирали у плодів для дослідження токсикокінетики через 24 години після введення дози на 18-й день гестації. Одна самиця, яка отримувала 10 мг/кг, загинула на 15-му дні гестації, і мала червоне забарвлення надниркових залоз, червону рідину в ротовій порожнині біля глотки, а також червоне забарвлення легень і магістральних бронхів, виявлене при розтині. За відсутності подібних макроскопічних знахідок у інших тварин, які отримували препарат, це не вважалось пов'язаним з досліджуваним препаратом. Жодних клінічних ознак, пов'язаних з досліджуваним препаратом, виявлено не було. Пов'язане з досліджуваним препаратом, статистично значуще та дозозалежне збільшення середньої маси тіла та приріст маси тіла спостерігалися при введенні ≥ 3 мг/кг, а збільшення споживання їжі при ≥ 10 мг/кг порівняно з контрольною групою. Ці результати були пов'язані з фармакологічною активністю досліджуваного препарату, яка не вважається побічною, і наведені в розділі 5.3 Короткої характеристики лікарського засобу. Жодного впливу на макроскопічні показники, параметри функції матки, масу тіла плода, співвідношення статей, а також зовнішніх, скелетних та вісцеральних змін або вад розвитку не спостерігалося. Експозиція для організму матері, яка оцінювалася за показниками C_{max} та AUC, загалом зростала зі збільшенням дози, за винятком значення C_{max} на 18-й день гестації у дозі 30 мг/кг, яка була нижчою, ніж очікувалося. Об'єднані зразки сироватки крові плодів, відібрані через 24 години після введення дози на 18-й день гестації, склали 2,51, 5,09 і 14,9 нг/мл при дозах матері 3, 10 і 30 мг/кг/дозу відповідно, що підтверджує вплив соматрогону на плід. Концентрації у плодів були суттєво нижчими, ніж у матерів, пропорційними дозі та зростали зі збільшенням дози у матері. Рівень відсутності спостережуваних побічних реакцій для токсичності для матері та токсичності для потомства становив 30 мг/кг.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>У дослідженні пре- та постнатального розвитку соматрогон вводили шляхом підшкірної ін'єкції в область лопатки кожні 2 доби з 6-го дня гестації по 20-й день лактації самицям щурів лінії Спрег-Доулі (25 щурів/група), що були підібрані за часом спарювання, у</p>

дозах 0 (контроль), 3, 10 або 30 мг/кг. Підвищена середня маса тіла, зміна маси тіла та (або) збільшення споживання їжі спостерігалися у самиць F0 при введенні ≥ 10 мг/кг під час гестації та (або) лактації порівняно з контролем. Ізольована, статистично значуща більша зміна маси тіла також спостерігалася при введенні 3 мг/кг. Усі самиці F0 залишилися живими до кінцевої евтаназії, за винятком однієї самиці, яку було евтаназовано в агональному стані на 5-й день після введення 30 мг/кг, з клінічними ознаками зниження активності, прискореним диханням, порушенням руху правої задньої кінцівки, блідою і холодною на дотик шкірою, а також макроскопічними спостереженнями, що включали збільшення надниркових залоз, печінки і селезінки, а також жовтяничний колір усього тіла. Збільшення надниркових залоз також спостерігалось в інших тварин, які отримували соматрогон (n = 1, 2 та 8 самиць при дозах 3, 10 та 30 мг/кг відповідно), але у жодної з цих тварин не було виявлено небажаних клінічних ознак, і тому загибель самиці, яка отримувала 30 мг/кг, не вважалася пов'язаною з досліджуваним препаратом, що є прийнятним. У самиць F0 не спостерігалось жодних клінічних ознак, пов'язаних з досліджуваним препаратом, а збільшення надниркових залоз вважалось пов'язаним зі збільшенням маси тіла, яке асоціюється з очікуваною фармакологічною активністю соматрогону і не вважається побічною реакцією. Дозозалежне збільшення середньої маси тіла самців і самиць щурів F1 спостерігали з 7-го дня лактації і до 28-го дня після народження при застосуванні ≥ 10 мг/кг порівняно з контрольною групою. Така картина співпадає з очікуваною фармакологічною активністю соматрогону, і відповідне формулювання було включено до розділу 5.3 Короткої характеристики лікарського засобу. Незначне збільшення кількості випадків мертвонародження спостерігалось в групах доз 10 та 30 мг/кг. Оскільки кількість випадків мертвонародження на виводок не перевищувала межі історичного контрольного діапазону, було зроблено висновок, що вищий показник мертвонароджень у групах 10 та 30 мг/кг/доза не пов'язаний з соматрогоном. При введенні 30 мг/кг середній копулятивний цикл для самиць F1 був дещо довшим на 4,5 дні порівняно з контрольною групою; це відповідає результатам дослідження ембріофетального розвитку та інших препаратів гормону росту. Оскільки впливу на показники спарювання виявлено не було, збільшення копулятивного циклу не вважалось побічною реакцією, але до розділу 5.3 Короткої характеристики лікарського засобу було включено застереження щодо цього ефекту. Однак вплив на самиць F1 відбувався опосередковано через трансплацентарний та (або) лактаційний шляхи. Крім того, дослідження потенційного впливу соматрогону на фертильність та репродуктивну функцію в поколінні F1 проводили на щурятах F1 віком

	<p>щонайменше 80 днів, у яких можливий вплив через лактацію міг відбутися найпізніше до 21-го дня після народження. Таким чином, можна припустити наявність іншого механізму цього ефекту у тварин F1, що може бути пов'язано з більшою масою тіла, яка спостерігається у цих тварин внаслідок фармакологічної дії соматрогону. Клінічна значущість цих ефектів, імовірно, є низькою, оскільки соматрогон призначений для замісної терапії гормоном росту у пацієнтів з дефіцитом гормону росту, щоб наблизити їх рівень гормону росту до нормального фізіологічного рівня. Рівень відсутності спостережуваних побічних реакцій для токсичності для матерів F0, а також для репродуктивних показників та оцінки потомства F1 склав 30 мг/кг, що є найвищою досліджуваною дозою.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Дослідження токсичності для нестатевозрілих тварин не проводилися, що було визнано прийнятним за відсутності нових органів-мішеней токсичного впливу, пов'язаних з модифікаціями СТР, а також з огляду на досвід застосування терапії гормоном росту у людей.</p>
б) місцева переносимість	<p>Окремі дослідження місцевої переносимості соматрогону не проводилися, що є прийнятним, оскільки місцева переносимість у місці ін'єкції оцінювалася в рамках токсикологічних досліджень багаторазових доз під час рутинних клінічних спостережень, а також макроскопічних та мікроскопічних досліджень. Повідомлялося про певні реакції у місці ін'єкції, але вони були оборотними після припинення введення препарату, а рекомендація щодо чергування місць ін'єкцій була включена до Короткої характеристики лікарського засобу. У рамках оцінки канцерогенності автор наводить дані з літератури, які свідчать про те, що багаторазове підшкірне введення рекомбінантного гормону росту людини та його аналога щурам протягом 2 років може призвести до вираженого фіброзу в місці ін'єкції (Farris et al., 2007; Bartholomew et al., 2014). Однак мова йшла про щоденні ін'єкції щурам (прибл. 700 ін'єкцій), тому вони можуть не мати відношення до передбачуваного щотижневого введення соматрогону в клінічних умовах.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Дослідження фототоксичності соматрогону не проводилися, оскільки білкові біотерапевтичні препарати та їх катаболіти (пептиди та амінокислоти) не вважаються такими, що мають фототоксичний потенціал. Також не проводилося жодних досліджень щодо імунотоксичності, залежності, катаболізму соматрогону або домішок. Комітет з лікарських препаратів для медичного застосування визнав це прийнятним.</p>
антигенність (утворення антитіл)	<p>Дослідження на антитіла до соматрогону проводилися як на щурах, так і на макаках-резусах. Частота виявлення антитіл до препарату була вищою у щурів, ніж у макак-резусів, причому антитіла виявляли як до домену рекомбінантного гормону росту людини, так і до карбокси-термінального пептиду соматрогону в обох</p>

	видів. Було виявлено нейтралізуючі антитіла, однак на експозицію соматрогону та відповіді на ІФР-1 у цих тварин вони не впливали.
імунотоксичність	Дослідження імунотоксичності не проводилися.
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	Дослідження залежності не проводилися.
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	Дослідження домішок не проводилися.
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Фармакологія</p> <p>Фармакологічні ефекти соматрогону досліджували <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> на фармакологічно релевантних видах: щурах та мавпах. Було виявлено високий ступінь схожості в амінокислотній послідовності між рецептором гормону росту щурів і людини, а також мавп і людини. Істотні залишки рецептора гормону росту людини, які взаємодіють з гормоном росту, виявились збереженими в макак-резусів, а чотири амінокислоти з шести — у щурів. Здатність до зв'язування соматрогону з рецептором гормону росту у макак-резусів приблизно в 2 рази нижча порівняно з рецепторами людини. Зазначимо, що здатність до зв'язування соматрогону у 8–13 разів нижча, ніж здатність до зв'язування соматропіну з рецептором гормону росту людини. Потенційна клінічна значущість цієї різниці в активності <i>in vitro</i> між соматрогоном і соматропіном не обговорювалася, однак вона простежується в даних щодо здатності до зв'язування, індукції клітинної проліферації та фосфорилування STAT5b. Однак, дані <i>in vivo</i> свідчать про подібний приріст маси тіла у щурів з гіпофізектомією після одноразового підшкірного введення соматрогону в дозі 0,55 і 1,1 мг білка/кг (що еквівалентно 0,4 і 0,8 мг/кг гормону росту людини) порівняно з щоденним введенням 0,1 мг/кг соматропіну. Різниця між питомою активністю <i>in vitro</i> та активністю <i>in vivo</i> соматрогону порівняно з соматропіном пояснюється як експозицією, так і різними параметрами зв'язування рецептора гормону росту людини. Попри те, що соматрогон має повільнішу константу асоціації порівняно з соматропіном, константи дисоціації більш схожі між собою, тому триваліша стимуляція рецептора зменшує ефект повільнішої швидкості асоціації в дослідженнях <i>in vitro</i>. Таким чином, різниця в питомій активності <i>in vitro</i> між соматропіном і соматрогоном зменшується зі зростанням тривалості лікування в клітинних дослідженнях. Соматрогон <i>in vivo</i> індукує доволі високий показник S_{max} з тривалим періодом напіввиведення, призводячи до стійкої активації рецепторів, внаслідок чого в доклінічних дослідженнях спостерігається підвищення рівня продукції ІФР-1 та подальший приріст маси тіла. Для забезпечення кращої порівнянності між соматропіном (Біо-Тропін) і</p>

соматрогоном, концентрацію останнього розраховували на основі вмісту в ньому гормону росту людини. У деяких дослідженнях для розрахунку загальної дози застосовували вміст гормону росту 72,6 % відносно глікозильованого препарату. Згідно з іншими дослідженнями, вміст гормону росту 72,6 % був пов'язаний з білковим каркасом без урахування гліканів, що дорівнює 57,8 % гормону росту в глікозильованому препараті (більш доречно, оскільки відповідає еквімолярним дозам). Утім, обидва методи демонструють подібний вміст гормону росту людини відносно соматрогону (72,6 % від 30 469 Да або 57,8 % від 38 254 Да).

Вторинну фармакодинаміку оцінювали шляхом проведення аналізу *in vitro*, в якому оцінювали нецільове зв'язування соматрогону з рецепторами та порівнювали з соматропіном. У панелі з 70 рецепторів соматрогон не продемонстрував значущої афінності до жодного з відібраних рецепторів, за винятком глутаматного рецептора. Оскільки профіль нецільового зв'язування подібний до профілю зв'язування соматропіну, заявник вважає, що злиття карбокси-термінального пептиду з рекомбінантним гормоном росту людини не впливає на нецільове зв'язування соматрогону.

Фармакологічні кінцеві точки оцінки безпечності включено до досліджень токсичності багаторазових доз відповідно до настанови S6 Міжнародної конференції з гармонізації. Фармакодинамічні дослідження лікарської взаємодії також не проводилися. Втім, відсутність таких досліджень є прийнятною з огляду на характер цього біологічного препарату та специфічність його фармакологічної активності.

Фармакокінетика

Дослідження фармакокінетики (ФК) та токсикокінетики (ТК) одноразових доз проводили після підшкірного введення соматрогону щурам лінії Спрег-Доулі та макакам-резусам. Для кількісного визначення концентрації соматрогону та виявлення антитіл до соматрогону в дослідженнях токсичності багаторазових доз згідно з належною лабораторною практикою на щурах та макаках-резусах застосовували валідовані аналізи. Розроблено та загалом успішно валідовано низку таких біоаналітичних методів, як кількісне визначення соматрогону в сироватці крові щурів (зокрема плодів та вагітних щурів) та макак-резусів, кількісне визначення соматропіну в сироватці крові мавп, якісне визначення антитіл до соматрогону, карбокси-термінального пептиду та соматропіну в сироватці крові щурів та мавп, а також якісне визначення нейтралізуючих антитіл до соматрогону та соматропіну в сироватці крові щурів і макак-резусів.

Зазначається, що на момент проведення цих досліджень керівництво з біоаналітичних методів все ще перебувало на стадії розробки, і заявник покладався на критерії прийнятності для валідації біоаналітичних методів, описані в тогочасній науковій літературі. З цієї причини відхилення від прийнятих в даний час стандартів визнані та прийняті.


Для кількісного визначення рівня ІФР-1 у сироватці крові щурів та мавп застосовували комерційно доступний імуноферментний аналіз (ІФА) з метою підтвердження досліджень багаторазових доз згідно з вимогами належної лабораторної практики у щурів лінії Спрег–Доулі та макак-резусів. Усі виміряні рівні ІФР-1 були загальними. Як ІФР-1, так і IGFBP-3 є біомаркерами для лікування гормоном росту. IGFBP-3 не вимірювали в доклінічних дослідженнях, але вимірювали в клінічних дослідженнях фази 1. IGFBP-3 продукується у відповідь на соматрогон. Попри те, що IGFBP-3 не вимірювали в доклінічних дослідженнях, вважається малоймовірним, що його присутність може вплинути на інтерпретацію доклінічних даних щодо ІФР-1.

Згідно з токсикокінетичним аналізом токсичності багаторазових доз, показник експозиції соматрогону (який оцінювали за C_{max} та AUC) збільшувався приблизно пропорційно до дози, а видимих відмінностей у системній експозиції, пов'язаних зі статтю, не спостерігалось. Як і очікувалося, через те, що три копії СТР зливаються з гормоном росту людини й утворюють соматрогон, експозиція соматрогону у щурів і мавп була вищою, ніж соматропіну, через суттєво довший період напіввиведення ($t_{1/2}$).

Частота виявлення антитіл до соматрогону була вищою у щурів, ніж у макак-резусів, причому антитіла виявляли як до домену гормону росту людини, так і до С-кінцевого пептиду (СТР) соматрогону в обох видів. Було виявлено нейтралізуючі антитіла, однак на експозицію соматрогону та відповіді на інсуліноподібний фактор росту (ІФР)-1 у цих тварин вони не впливали.

Дослідження розподілу або зв'язування з білками не проводилися. Згідно з даними літератури, очікується, що зв'язування гормону росту і подовженням соматрогону з його білком-зв'язувачем у плазмі крові та циркулюючим позаклітинним доменом гормону росту становитиме приблизно 50 %.

Результати дослідження гепатоцитів *in vitro* дозволяють припустити, що соматрогон і соматропін не є індукторами СYP1A2 і СYP2B6, але можуть вважатися слабкими індукторами ферменту СYP3A4. Оскільки клінічний досвід застосування рекомбінантного гормону росту людини у пацієнтів є досить широким, можна припустити, що соматрогон діє за аналогічним фармакологічним механізмом, що й рекомбінантний гормон росту, через зв'язування з рецептором гормону

	<p>росту, тому жодних нових побічних реакцій, окрім вже відомих для препаратів рекомбінантного гормону росту людини, не очікується.</p> <p>Токсикологія</p> <p>Соматрогон добре переносився після одноразового та багаторазового підшкірного введення щурам до 180 мг/кг та мавпам до 90 мг/кг. Хронічну токсичність багаторазових доз оцінювали лише для одного виду тварин — мавп — за згодою Комітету з лікарських препаратів для медичного застосування.</p> <p>Дослідження фармакокінетики та токсикокінетики одноразових доз проводили після підшкірного введення соматрогону щурам та макакам-резусам (токсикологічні види). Показник експозиції (який оцінювали за значеннями C_{max} та AUC) збільшувався приблизно пропорційно до дози. Загалом видимих відмінностей у системній експозиції, пов'язаних зі статтю, не спостерігалось.</p> <p>Дослідження репродуктивної та ембріофетальної токсичності (DART) проводились тільки на одному виді тварин — цей підхід був схвалений Комітетом з лікарських препаратів для медичного застосування. Заявник провів дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку, ембріофетального розвитку та пре- і постнатального розвитку. У цих дослідженнях жодних непередбачуваних токсичних ефектів, які б відрізнялися від відомих ефектів гормону росту, виявлено не було. У всіх ключових дослідженнях репродуктивної та ембріофетальної токсичності повідомляється про рівень відсутності спостережуваних побічних реакцій при введенні високої дози 30 мг/кг. Ці дослідження репродуктивної функції та розвитку потомства із застосуванням соматрогону мають певні обмеження, оскільки токсикокінетичний аналіз проводився лише у базовому дослідженні ембріофетального розвитку, але не в дослідженнях фертильності та раннього ембріонального розвитку і пре- та постнатального розвитку. Токсикокінетичні дані дослідження ембріофетального розвитку використано для розрахунку резерву безпечності для людини, а в розділі 5.3 Короткої характеристики лікарського засобу спонсор повідомляє, що резерв експозиції у 14 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини, виходячи зі значення AUC, отриманої при дозі 30 мг/кг у дослідженні ембріофетального розвитку у щурів, що є прийнятною величиною.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSigned by:</p>  <p>1A2252AF904E4A4...</p> <p>(підпис)</p>

	Тетяна Ільченко
	(П.І.Б.)

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)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуур- Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія
4. Проведені дослідження	Так Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази I з одноразовим введенням досліджуваного препарату та підвищенням дози для оцінки безпеки та фармакокінетики препарату гормону росту людини довготривалої дії (MOD-4023) у здорових добровольців, СР-4-001 Звіт про поправку 2: 14 липня 2017 р.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	з 4 жовтня 2009 р. по 6 січня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Ізраїль
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета цього дослідження</u> • Оцінка безпеки та переносимості препарату MOD-4023 у здорових учасників після одноразового підшкірного (п/ш) введення дози одного з трьох різних рівнів ¹ . • Оцінка ФК профілю препарату MOD-4023 після одно- разового п/ш введення. <u>Вторинна ціль</u> • Оцінка імуногенної відповіді на препарат MOD-4023

	<p>у здорових учасників після одноразового п/ш введення.</p> <p><u>Пошукова мета</u></p> <p>Оцінка ФД відповіді (рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) і білка 3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 (IGFBP-3)) на препарат MOD-4023 після одноразового п/ш введення здоровим учасникам.</p> <hr/> <p>¹Вихідний дизайн дослідження передбачав підвищення дози. Однак після проміжної оцінки даних груп перших двох доз (7 мг і 21 мг), яка показала, що максимальну клінічну відповідь отримували без досягнення максимальної переносимої дози (МПД), клінічний консультант порекомендував у третій когорті перевірити меншу дозу 4 мг замість 42 мг, яку було заплановано спочатку.</p>												
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване одноцентрове дослідження кількох дозувань із чотирма групами й трьома когортами для вивчення безпечності, переносимості та ФК властивостей трьох доз препарату MOD-4023 у порівнянні з плацебо. Дослідження проводили в Ізраїлі в дослідницькому центрі фази 1.</p> <p>Було заплановано включити в кожен когорт по 8 пацієнтів. Учасників, які відповідали критеріям включення, рандомізували у співвідношенні 3:1 у групу досліджуваного препарату (шість учасників) і плацебо (два учасники).</p> <p>Розподіл доз препарату MOD-4023 у групах активного препарату в кожній когорті</p> <table border="1" data-bbox="657 1099 1362 1279"> <thead> <tr> <th></th> <th>Доза MOD-4023</th> <th>Еквівалентна доза лГР</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Когорта 1</td> <td>7 мг</td> <td>4 мг</td> </tr> <tr> <td>Когорта 2</td> <td>21 мг</td> <td>12 мг</td> </tr> <tr> <td>Когорта 3</td> <td>4 мг</td> <td>2,3 мг</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дослідження складалося з періоду скринінгу, дня лікування (одноразове введення досліджуваного препарату) та періоду подальшого спостереження. Через основні проміжки часу проводили такі оцінки.</p> <p>Побічні реакції (ПР) оцінювали протягом усього дослідження, починаючи з моменту підписання інформованої згоди.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Параметри безпеки (рутинні лабораторні показники, показники життєдіяльності, фізикальні обстеження, ЕКГ у 12 відведеннях) оцінювали на 0-й день (перед дозуванням), на 1-й день через певні проміжки часу після дозування та впродовж усього дослідження. • Реакції в місці введення оцінювали за шкалою Дрейза¹ в день 0 через 30 хвилин (хв) і через 1, 4, 12 годин (± 15 хв) після введення дози, у день 1 через 24 години (± 30 хв) після введення дози (перед випискою з дослідницького центру), у день 2, приблизно через 48 годин після введення дози, у день 3, приблизно через 72 години після введення дози, у день 4, приблизно через 96 годин після введення дози, і в день 7 через 168 години (± 2 години) після введення дози. 		Доза MOD-4023	Еквівалентна доза лГР	Когорта 1	7 мг	4 мг	Когорта 2	21 мг	12 мг	Когорта 3	4 мг	2,3 мг
	Доза MOD-4023	Еквівалентна доза лГР											
Когорта 1	7 мг	4 мг											
Когорта 2	21 мг	12 мг											
Когорта 3	4 мг	2,3 мг											

- Зразки крові для оцінки сироваткової ФК препарату MOD-4023 брали на нульовому рівні (перед введенням, протягом 60 хвилин до ін'єкції) і через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 години та 2 (48 ± 2 години), 3 (72 ± 2 години), 4 (96 ± 2 години), 7 (168 ± 2 години), 10, 14 днів після введення препарату.

- Зразки крові для аналізу на зв'язувальні та нейтралізуючі антитіла до препарату MOD-4023, нативного гормону росту людини і карбокси-термінального пептиду (СТР) брали до введення та через 14 (± 2) і 30 (± 2) днів після введення препарату.

- Зразки крові для визначення рівнів ІФР-1 та IGF-ВР3 брали в день 0 (протягом 60 хвилин до введення), через 6, 12, 24 години та 2 (48 ± 2 години), 3 (72 ± 2 години), 4 (96 ± 2 години), 7 (168 ± 2 години), 10, 14 днів після введення препарату.

Введення препарату наступній когорті розпочинали приблизно через 14 днів після введення останньої дози в попередній когорті та після перевірки дослідником, спонсором і спеціалістом з медичної безпеки параметрів безпечності та переносимості (до 14 днів) у попередній когорті. Параметри, які використовували для визначення наявності дозолімітуючої токсичності (ДЛТ), включали зареєстровані системні та місцеві ПР, клінічно значущі відхилення від норми показників лабораторних досліджень безпечності та показників життєво важливих функцій.

Період скринінгу (із дня -21 до дня -1), візит 1

Скринінговий візит передбачав оцінку критеріїв включення/виключення та вихідних і демографічних характеристик, включно з анамнезом і препаратами, оцінку показників життєво важливих функцій, ЕКГ у 12 відведеннях, фізикальне обстеження та клінічні лабораторні дослідження.

Період лікування (день 1), візит 2 — включення учасників та лікування

Учасників, які відповідали критеріям включення, рандомізували у співвідношенні 3:1 у групу препарату MOD-4023 (однієї з трьох доз, по одній на кожен з трьох когорт) або плацебо, які вводили у вигляді однієї підшкірної ін'єкції.

Період подальшого спостереження (дні 2-14), візити 3-8

Візити подальшого спостереження проводили протягом 14 днів після введення дози препарату. Під час кожного з цих візитів оцінювали ПР та супутні препарати. Крім того, було проведено одну або кілька таких оцінок: фізикальне обстеження, оцінка показників життєво важливих функцій, ЕКГ, оцінка за шкалою Дрейза та лабораторні дослідження.

Візит припинення лікування (день 30 ± 2 дні), візит 9

Під час цього візиту були проведені наступні обстеження: ПР, супутні препарати, фізикальне обстеження, ЕКГ, життєво важливі показники та клінічні лабораторні тести на безпеку та імуногенність.

¹Еритему і набряк оцінювали на плечі в усіх групах, а також на плечі й стегні в когорті дози 21 мг препарату MOD-4023.

12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Когорта 1: одноразова доза 7 мг (0,35 мл) препарату MOD-4023 (що дорівнює чистому вмісту гормону росту людини 4 мг) або еквівалентний об'єм плацебо, введені як одна підшкірна ін'єкція в плече. Шістьох учасників рандомізували в групу активного препарату, а двох — у групу плацебо.</p> <p>Когорта 2: одноразова доза 21 мг (1,05 мл) препарату MOD-4023 (що дорівнює чистому вмісту гормону росту людини 12 мг) або еквівалентний об'єм плацебо, введені як дві підшкірні ін'єкції однакового об'єму (по 0,525 мл кожна): одна — в плече, друга — в зовнішню сторону стегна. Шістьох учасників рандомізували в групу активного препарату, а двох — у групу плацебо.</p> <p>Когорта 3: за результатами початкового аналізу даних ФД (рівні ІФР-1 та IGF-ВР3) у групах перших двох доз (7 мг та 21 мг), Спонсор дійшов висновку, що максимальну клінічну відповідь було отримано без досягнення МПД і без проблем із безпечністю. Таким чином, когорта 3 отримувала одноразову дозу 4 мг (0,2 мл) препарату MOD-4023 (що дорівнює чистому вмісту гормону росту людини 2,3 мг) або еквівалентний об'єм плацебо, введені як одна підшкірна ін'єкція в плече. Шістьох учасників рандомізували в групу активного препарату, а двох — у групу плацебо.</p> <p>День введення дози був днем 0.</p> <p>Введення препарату наступній когорті розпочинали через 14 днів після завершення введення в попередній когорті. Збільшення дози допускалося, тільки якщо за оцінкою відповідального дослідника та спеціаліста з медичної безпеки Спонсора безпечність і переносимість попередньої нижчої дози були достатніми. Початковий аналіз проводили в сліпому режимі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	плацебо
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки фармакології:</p> <p>Кінцева точка первинної фармакології</p> <p>Профіль ФК</p> <p>Кінцева точка дослідницької фармакології</p> <p>Відповідь на ФД (рівні IGF-1 та IGF-ВР3)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинна кінцева точка оцінки безпечності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота ПР та профіль безпечності • Фізикальне обстеження, життєві показники та ЕКГ • Лабораторні обстеження (клінічний та біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі) <p>Вторинна кінцева точка оцінки безпечності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Імуногенна відповідь (Абс до MOD-4023, нативного гормону росту та СТР). <p>Кінцева точка оцінки переносимості</p>

18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінка місцевої реакції в місці ін'єкції за шкалою Дрейза <p>Розмір вибірки Розмір вибірки з 24 учасників (по шість у кожній когорті лікування та групі плацебо) був мінімально необхідним для збору даних про безпечність, переносимість і попередніх даних щодо ФК/ФД. Через невеликий розмір вибірки статистична потужність аналізу не обчислювалася.</p> <p>Безпечність Аналіз безпечності проводили з використанням описових статистичних даних. ПР кодували за допомогою Медичного словника термінів для регуляторної діяльності (MedDRA, версія 16.0), за системно-органими класами (СОК) і терміном переважного використання. ПР представляли за ступенем тяжкості, серйозністю, зв'язком із досліджуваним препаратом, необхідністю застосування супутніх препаратів і результатом лікування. Проводили клініко-лабораторні аналізи та фіксували їх результати під час скринінгу та через певні проміжки часу в період подальшого спостереження. Описувалися будь-які відхилення показників лабораторних досліджень, що мали потенційну клінічну значущість. Для порівняння даних груп лікування використовували точний критерій Фішера. Для перевірки змін показників життєво важливих функцій і оцінки за шкалою Дрейза від вихідного рівня до дня 7 у кожній групі лікування застосовували критерій рангових знаків. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SAS® версії 9.1.</p> <p>Фармакокінетика Концентрація препарату MOD-4023 в сироватці та її похідні ФК параметри, максимальна концентрація (C_{max}) і час до досягнення C_{max} (T_{max}), період напіввиведення ($T_{1/2}$), концентрація в плазмі в порівнянні з площею під фармакокінетичною кривою (AUC) від часової точки 0 годин до останньої вимірюваної часової точки (AUC_{0-t}), AUC від нульової точки, екстрапольованої до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$), AUC від нульової точки до 168 годин (AUC_{0-168}), кліренс (CL) розділений на біодоступність (CL/F) і уявний об'єм розподілу в кінцевій фазі (V_z), розділений на біодоступність (V_z/F), перелічені та підсумовані за середніми значеннями (\pm стандартне відхилення [СВ]) і медіанами табличних описових статистичних даних. Отримували дані щодо концентрації препарату MOD-4023 у сироватці крові кожного учасника в залежності від часу та розраховували окремі середні значення. AUC_{0-t} для зростаючих концентрацій оцінювали за допомогою лінійного методу трапецій, а для концентрацій, які знижувались — за допомогою методу логарифмічної трапеції. Для оцінки константи швидкості виведення (A), яку використовували для оцінки значень $T_{1/2}$ і $AUC_{0-\infty}$, які в свою чергу використовували для оцінки значень CL/F і V_z/F, застосовували лінійну регресію в останніх трьох або більше</p>
------------------------	---

	<p>часових точках. Значення C_{\max} і T_{\max} визначали безпосередньо з зібраних даних.</p> <p>Фармакодинаміка</p> <p>Зміни в сироваткових концентраціях ІФР-1 вважалися основним фармакодинамічним показником біологічної активності препарату MOD-4023. Вихідні концентрації ІФР-1 до введення дози препарату кожного учасника віднімали від відповідних показників концентрації після введення дози. Для кожного учасника розраховували зміни графіків залежності концентрації ІФР-1 від часу, а AUC_{0-1} розраховували за допомогою лінійного методу трапецій. AUC_{0-168} оцінювали за допомогою лінійного методу трапецій та відсічення через 168 годин. Значення C_{\max} і T_{\max} визначали безпосередньо з зібраних даних.</p> <p>Відповіді ІФР-1 додатково оцінювали за індексом стандартного відхилення (ICV). Для розрахунку індексу СВ для кожної концентрації ІФР-1 використовували середні значення та значення СВ для концентрацій ІФР-1 з використанням тієї самої процедури аналізу для демографічно відповідної групи учасників.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік усіх чоловіків становив 27,7 років¹; віковий діапазон (18,0–45,0) був однаковим у всіх групах лікування. Середня маса тіла в когортах препарату MOD-4023 відрізнялася на > 4 кг (діапазон 61,0–99,5 кг, загальне середнє значення 77,0 кг), а в когорті плацебо вона становила 74,5 кг. Середній зріст учасників у групах був аналогічним і в середньому становив 1,75 м; середній індекс маси тіла (ІМТ) також був аналогічним і в середньому загалом становив 25,1 кг/м² порівняно з 24,8 кг/м² у групі плацебо.</p> <p>¹ Когорти лікування належали переважно до однієї вікової групи; середній вік найстарших учасників у когорті дози 21 мг препарату MOD-4023 становив 30,8 року порівняно з 25,5–27,3 року.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетика</p> <p>Підшкірне введення 4, 7 або 21 мг препарату MOD-4023 призвело до дозозалежного, але дещо більшого ніж пропорційне дозі, підвищення рівня препарату в сироватці крові, яке зберігалось від 48 до 96 годин.</p> <p>Фармакодинаміка</p> <p>Фармакодинамічна відповідь, виміряна як збільшення концентрації ІФР-1 у сироватці крові порівняно з вихідним рівнем, зберігалася протягом щонайменше 168 годин на всіх рівнях доз. ІФР-1 збільшувався більше після прийому 7 мг, ніж при прийомі 4 мг, але зміна від 7 мг до 21 мг була мінімальною. Пік відповіді ІФР-1 спостерігався через 48 годин після прийому в усіх трьох групах, але зниження після піку виявилось більш різким після прийому 21 мг, ніж після прийому 4 мг та 7 мг. ІФР-ВРЗ збільшувався після введення</p>

	на всіх трьох рівнях, без видимого ефекту, пов'язаного з дозою.
21. Результати безпеки	<p>Загалом після введення (переважно в дозі 4 мг) препарат MOD-4023 продемонстрував сприятливий профіль безпечності та високу місцеву переносимість.</p> <p>Побічні реакції</p> <p>У 11/24 (45,8 %) учасників (20/22 ПР у когортах препарату MOD-4023 та 2/22 у когорті плацебо) було зафіксовано 22 ПР, з яких переважно більшість вважали не пов'язаними з досліджуваним препаратом. Водночас 8/22 (36,4 %) ПР вважали «можливо» пов'язаними з лікуванням (7/22 у когортах препарату MOD-4023, 5/22 у когорті дози 21 мг препарату MOD-4023 і по 1/22 у кожній з двох інших когорт і 1/22 у когорті плацебо), і жодна ПР не була ймовірно пов'язана з досліджуваним препаратом. Усі ПР, крім однієї, вважали «легкими» за ступенем тяжкості (21/22 [95,5 %]), лише 1/22 (4,5 %) випадок у когорті дози 7 мг препарату MOD-4023, який мав форму запаморочення, віднесли до категорії «помірних» і вважали не пов'язаним із досліджуваним препаратом. Не було зафіксовано тяжких ПР, серйозних ПР (СПР) або значущих ПР. Жоден пацієнт не припинив участь у дослідженні через ПР та летальні наслідки. Найбільше ПР було зафіксовано в СОК «лабораторно-інструментальні дослідження» та «органи дихання» — по 5/22 ПР (22,7 %) в усіх когортах препарату MOD-4023.</p> <p>Місцева переносимість</p> <p>Препарат MOD-4023 мав тимчасовий і майже незначний ефект. Після підшкірного введення препарату MOD-4023 у 33,3 % учасників у когортах низьких доз препарату MOD-4023 (4 мг і 7 мг) виникла еритема в місці введення на плечі, по два випадки в когорті кожної дози порівняно з одним (16,7 %) учасником в когорті дози 21 мг і відсутністю ПР в когорті плацебо. Більшість ПР виникли протягом 60 хвилин після введення препарату та жодна не виникла через 48 годин; усі випадки еритеми були «дуже незначними» (ледь помітними). У трьох пацієнтів (3/6, 50,0 %) у когорті дози 21 мг препарату MOD-4023 відзначалася дуже незначна еритема на стегні, яка з'явилася протягом 30 хвилин після введення та зникла через 4 години після введення. Виник лише один випадок «дуже незначного» (ледь помітного) набряку в групі 4 мг через 1 годину після введення препарату MOD-4023. Усі ПР швидко зникли.</p> <p>Лабораторні аналізи</p> <p>У групі дози 21 мг препарату MOD-4023 спостерігалася дещо більше відхилень від норми показників лабораторних досліджень порівняно з групами інших доз або когортою плацебо; найменше їх було зафіксовано після введення дози 4 мг, що трохи перевищувало, але було порівнянним із плацебо. Серед окремих показників лабораторних досліджень або кумулятивних ефектів у динаміці не було виявлено закономірностей або спільних відхилень, і жодне з</p>

	<p>них не було пов'язане з ПР, яку вважали пов'язаною з лікуванням.</p> <p>Оцінка показників життєво важливих функцій Було зафіксовано дуже мало відхилень від норми показників життєво важливих функцій; майже всі вони були клінічно незначущими й не мали чітких закономірностей виникнення чи кумулятивного ефекту. Трохи більше відхилень від норми спостерігалось в когортах доз 7 мг і 21 мг препарату MOD-4023 порівняно з іншими групами лікування; найменше їх було зафіксовано в когорті дози 4 мг, що було порівнянним із плацебо. Одну ПР, випадок транзиторного зниження діастолічного тиску легкого ступеня в когорті препарату MOD-4023 4 мг, вважали пов'язаною з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Фізикальне обстеження У більшості учасників результати скринінгу були нормальними; більшість із них залишалися незмінними протягом усього періоду дослідження. У групі, яка отримувала дозу 21 мг, спостерігалось чотири порушення з боку органів дихання в 2/6 учасників (33,3 %): одне з них виникло в день 1 після введення дози та зникло в день 3, а інше виникло в день 8 і зникло в день 15 після введення дози. Ці порушення були тимчасовими, зафіксовані як ПР, вважалися «легкими» за ступенем тяжкості та не були пов'язані із досліджуваним лікуванням.</p> <p>ЕКГ у 12 відведеннях Після введення препарату MOD-4023 нові відхилення показників ЕКГ виникли у когортах всіх доз, за винятком когорти дози 4 мг. Було зафіксовано 1/6 (16,7 %) у групі плацебо та по 2/6 (33,3 %) у групах доз 7 мг та 21 мг. Жодне відхилення не мало чіткої закономірності виникнення, не вважалось клінічно значущим і не було зафіксовано як ПР.</p> <p>Імуногенність У жодній когорті препарату MOD-4023 не спостерігалось імуногенної відповіді.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Загалом препарат MOD-4023 продемонстрував сприятливий профіль безпечності та переносимості, особливо в когортах із меншими дозами 4 мг та 7 мг. Дози 4 мг і 7 мг, очевидно, мали найбільш сприятливий профіль фармакологічної активності. Препарат MOD-4023 є безпечним і, навіть демонструючи дещо дозозалежну дію, він не потребує використання високих доз для досягнення бажаної активності для отримання ФД ефекту, який триває не менше, ніж один тиждень. Дози, нижчі за 4 мг можна оцінити в наступних дослідженнях.</p> <p>Фармакокінетика Підшкірне введення 4, 7 або 21 мг препарату MOD-4023 призвело до дозозалежного, але дещо більшого ніж пропорційне дозі, підвищення рівня препарату в сироватці крові, яке зберігалось від 48 до 96 годин.</p>

DocuSigned by:

10

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Tatyana Ilchenko

1A2252AF904E4A4...

(підпис)

Тетяна Ільченко

(ПІБ)

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)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так 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, кодований номер клінічного випробування	Дослідження фази 2 для визначення дози та частоти застосування препарату MOD-4023 у дорослих з дефіцитом гормону росту (ДГР), СР-4-003 Поправка 3: 5 серпня 2019 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	з 2 жовтня 2010 р. по 17 травня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводили в 15 дослідницьких центрах в Ізраїлі, Чехії, Угорщині, Сербії, Словенії та Словаччині. Дослідження також було схвалено в Німеччині та Австрії, але набір пацієнтів було завершено до початку роботи дослідницьких центрів у цих країнах.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 56 фактична: 54
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: Первинні цілі <ul style="list-style-type: none"> Оцінка безпечності, переносимості та ФК/ФД профілю кількох рівнів дозування препарату MOD-4023 зі схемою введення один раз на тиждень та одного рівня дозування зі схемою введення один раз на два тижні (1 р./2 тиж.), які вводили протягом 4 тижнів дорослим

	<p>пацієнтам із ДГР, які раніше отримували лікування стабільними дозами рекомбінантного гормону росту людини.</p> <p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вибір оптимальної дози та схеми введення препарату MOD-4023 для наступного дослідження фази 3 на підставі профілю безпечності та ФК/ФД профілю через 4 та 16 тижнів лікування • Оцінка довгострокової безпечності та переносимості препарату MOD-4023 на тлі введення його доз протягом 16 тижнів. • Створення моделі популяційної ФК і відношення ФК/ФД, яку можна буде використати в подальших дослідженнях для прогнозування ФК концентрацій з метою моделювання ФК/ФД профілю, а також з метою моделювання та вивчення різних сценаріїв схем дозування для подальших досліджень компанії PROLOR-Biotech.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Методологія.</p> <p>Це дослідження — відкрите дослідження фази 2 у паралельних групах з чотирма групами активного лікування для оцінки безпечності, переносимості та ФК/ФД профілю препарату MOD-4023, який вводили підшкірно дорослим пацієнтам із ДГР.</p> <p>Дослідження розпочали з 21-денного періоду скринінгу, а потім проводили його у два етапи.</p> <p>Скринінг: до 21 дня.</p> <p>I етап складався з 3 періодів:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>I період:</i> оптимізація лікування тривалістю 3–9 тижнів зі стандартним лікуванням рекомбінантним гормоном росту людини. ○ <i>II період:</i> 4 тижні лікування препаратом MOD-4023. ○ <i>III період:</i> 8–50 тижнів щоденного лікування рекомбінантним гормоном росту людини в якості підтримувальної терапії. <p>II етап складався з 2 періодів:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>I період:</i> 16 тижнів активного титрування дози препарату MOD-4023. ○ <i>II період:</i> 2 тижні подальшого спостереження без лікування.
12. Основні критерії включення	<p>У дослідженні мали право брати участь дорослі пацієнти обох статей з ДГР, згідно з визначенням консенсусних рекомендацій щодо діагностики та лікування дорослих з дефіцитом гормону росту II, включно з чоловіками віком 23–60 років і жінками віком 23–50 років. Пацієнти мали отримувати замісну терапію стабільними дозами гормону росту (ГР) протягом щонайменше 6 місяців до моменту включення в дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>MOD-4023 — це модифікований рекомбінантний гормон росту людини довготривалої дії, який має вигляд розчину MOD-4023 у 10 ммоль цитрату натрію (Na), 147 ммоль хлориду натрію (NaCl), рН 6,0, з концентрацією 5 мг/мл (з чистим вмістом рекомбінантного гормону росту людини 72,6%). Пацієнтів розподіляли в одну з шести когорт рівня дозування. Когортам рівня дозування призначали дозу препарату MOD-4023, яка</p>

	<p>була еквівалентна відсотку дози рекомбінантного гормону росту людини, отриманої в I періоді I етапу. Дози в когортах коливалися від 18,5 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (у молярних еквівалентах) до 123,4 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини. Когорти рівня дозування були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> • когорта 2, 37 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (у молярних еквівалентах), введення один раз на тиждень; • когорта 3, 55,5 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (у молярному еквіваленті), введення один раз на тиждень; • когорта 1A, 123,4 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (у молярному еквіваленті), введення один раз на тиждень; • когорта 4A (пошукова), 123,4 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (у молярному еквіваленті), введення 1 р./2 тиж.; • когорта 1 (закрито), 18,5 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (у молярному еквіваленті), введення один раз на тиждень; • когорта 4 (закрито), 37 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (у молярному еквіваленті), введення 1 р./2 тиж.; <p>Слід зазначити, що, згідно з поправкою 3 до протоколу, когорти 1 і 4 було закрито, оскільки не було досягнуто бажаного ефекту. Препарат MOD-4023 вводили у вигляді підшкірних ін'єкцій у стегно або живіт. Місця введення необхідно було чергувати. Номер партії препарату MOD-4023: 4-09-X003B-S2.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Будь-який стандартний, зареєстрований препарат рекомбінантного гормону росту людини, який використовується для замісної терапії у вигляді підшкірних ін'єкцій у стегно або живіт.
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність.</p> <p>Первинна кінцева точка: Середній часовий інтервал досягнення рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) у межах $\pm 1,5$ індексу стандартного відхилення (СВ) після введення останньої дози під час I етапу, виражений у годинах.</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Зміна рівня ІФР-1 в динаміці на I етапі та II етапі, виражена в абсолютних значеннях та значеннях індексу СВ. 2. Зміна рівня білка 3, що зв'язує ІФР-1 (IGF-ВР3), в динаміці на I етапі та II етапі, виражена в абсолютних значеннях та значеннях індексу СВ. 3. Кількість пацієнтів, які досягли нормалізації рівня ІФР-1 під час титрування дози в кінцевих точках оцінки ФК/ФД II етапу: Визначення ФК профілю та ФК параметрів усіх пацієнтів.

	ФД параметри ІФР-1 та IGF-ВР3, визначені на підставі індивідуальних профілів залежності рівнів ІФР-1 та IGF-ВР3 від часу.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпечність:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Побічні реакції (ПР) протягом усього дослідження. 2. Імуногенність препарату MOD-4023 (утворення нейтралізуючих антитіл). 3. Зміни результатів оцінки показників життєво важливих функцій і фізикального обстеження. 4. Зміна маси тіла. 5. Офтальмоскопія для виявлення підвищеного внутрішньочерепного тиску. 6. Зміна параметрів метаболізму глюкози. 7. Стан інших гормональних систем. 8. Лабораторні параметри, включно з біохімією сироватки крові, функціональними пробами печінки, загальним аналізом крові, ліпідограмою та аналізом сечі. 9. Місцева переносимість (реакція у місці введення). 10. Зміни співвідношення ІФР-1 і IGF-ВР3.
18. Статистичні методи	<p>Ефективність.</p> <p>Зведені статистичні дані (середнє арифметичне, стандартне відхилення [СВ], мінімальне значення, максимальне значення, кількість непропущених значень) для основної змінної ефективності (часовий інтервал в годинах) були представлені лише для пацієнтів чоловічої статі за групою лікування (окремі таблиці для когорти щотижневого введення та когорти 1 р./2 тиж.) у популяції аналізу за протоколом (PP) і повній вибірці для аналізу (FAS).</p> <p>Оскільки це дослідження проводилося для визначення дози, гіпотези не перевірялися, тому аналіз є суто пошуковим. Оціночні середні довірчі інтервали (ДІ) груп надавалися з 5 % показником помилок першого роду (α) з 95%-м ДІ.</p> <p>Значення ІФР-1 і IGF-ВР3 представляли за допомогою зведених статистичних даних для виміряних значень. Для II періоду I етапу день 0 (візит 4) було прийнято як вихідний рівень для розрахунку змін.</p> <p>Для II етапу було наведено таблиці за статтю, і не було розраховано жодних змін від вихідного рівня.</p> <p>Значення ІФР-1, IGF-ВР3 наносили на графік в залежності від часу для кожної когорти для II періоду I етапу та загалом для чоловіків і жінок для II етапу.</p> <p>Значення індексу СВ ІФР-1 наносили на графік в залежності від часу для кожної когорти для II періоду I етапу та загалом для чоловіків і жінок для II етапу.</p> <p>Молярне співвідношення ІФР-1/IGF-ВР3 розраховували та підсумовували за когортами та часовими точками.</p> <p>Безпечність.</p> <p>Аналіз безпечності та переносимості мав виконуватися на вибірці для оцінки безпечності. Оскільки вибірка для оцінки безпечності була ідентичною повній вибірці для аналізу, таблиці аналізу безпечності позначали як для повної вибірки</p>

	<p>для аналізу. Дані щодо експозиції досліджуваного препарату були наведені та узагальнені у вигляді таблиці за когортами та загалом. ПР кодували за допомогою Медичного словника термінів для регуляторної діяльності (MedDRA) і узагальнювали за системно-органними класами (СОК), ступенем тяжкості та зв'язком із досліджуваним препаратом з кількістю та частками пацієнтів за когортами. Статистичні критерії не використовували.</p> <p>Категоріальні лабораторні параметри (наприклад аналіз сечі) було підсумовано за когортами (чоловіки) та окремо для жінок за допомогою таблиць розподілення за частотою. Було представлено зведені статистичні дані для безперервних лабораторних змінних (включно з загальним аналізом крові, біохімічним аналізом крові, ендокринологічною панеллю, коагулограмою), і їх зміни від вихідного рівня підсумовували за допомогою зведених статистичних даних.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>чоловіки віком 23–60 років жінки віком 23–50 років</p>
20. Результати ефективності	<p>Під час II періоду I етапу пацієнтів розподіляли в одну з чотирьох груп дослідження: когорту 1А, когорту 2, когорту 3 та когорту 4А. (Слід звернути увагу, що вихідний протокол містив когорту 1, когорту 2, когорту 3 і когорту 4, однак за результатами перегляду даних виявилось, що пацієнти в когорті 1 і когорті 4 не досягли цільових рівнів ІФР-1. Тому, згідно з поправкою 3, ці когорти було закрито й замінено на когорти 1А та 4А. За пацієнтами в когортах 1 і 4 спостерігали з метою оцінки безпечності, і в цьому звіті наведені дані про безпечність із цих когорт).</p> <p>ФК препарату MOD-4023 в діапазоні 40-кратної дози виявилася лінійною. Середня концентрація (C_{avg}), досягнута після введення препарату MOD-4023, була порівнянна з концентрацією рекомбінантного гормону росту людини як у когорті 2, так і в когорті 3 (37 % і 55,5 % від кумулятивної тижневої дози рекомбінантного гормону росту людини відповідно). C_{avg} після введення препарату MOD-4023 у когорті 1А (123,4 % кумулятивної добової дози рекомбінантного гормону росту людини) була приблизно в 2 рази вищою, ніж після введення рекомбінантного гормону росту людини. Середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) після введення препарату MOD-4023 (32,7–36,9 години) був значно довшим, ніж після введення рекомбінантного гормону росту людини (3,76–5,36 години).</p> <p>Як і очікувалося, через введення аналогічного відсоткового вмісту гормону росту людини в когортах 4А (1 р./2 тиж.) і 1А відзначалися порівнянні значення $t_{1/2}$ і C_{avg}. У пацієнтів у когорті 4А препарат MOD-4023 виявлявся протягом щонайменше 264 годин (11 днів).</p> <p>ФД параметри середнього арифметичного та середнього геометричного значення C_{avg} ІФР-1 після введення рекомбінантного гормону росту людини у трьох когортах були</p>

порівнянними. Після введення препарату MOD-4023 у дозі 37 % від кумулятивної добової дози рекомбінантного гормону росту людини (когорта 2) спостерігалось зниження середнього значення ІФР-1 C_{avg} із співвідношенням середніх геометричних значень 68,1 %. Після введення препарату MOD-4023 у дозі 55,5 % (когорта 3) та 123,4 % (когорта 1А) кумулятивної добової дози рекомбінантного гормону росту людини середнє арифметичне і середнє геометричне значення C_{avg} ІФР-1 були порівнюваними, але нижчими, ніж після введення рекомбінантного гормону росту людини. Співвідношення середніх геометричних значень препарату MOD-4023 і рекомбінантного гормону росту людини, фактично було однаковим, 80,4 % і 79,2 % відповідно. Це свідчить про те, що, незважаючи на підвищення рівня ІФР-1, зі збільшенням чистої дози гормону росту людини з 37 % до 55,5 % подальше збільшення понад 55,5 % не відбувається.

Очевидна відсутність збільшення понад чисту дозу 55,5 % рекомбінантного гормону росту людини може бути наслідком нижчої вихідної концентрації ІФР-1 у когорті 1А наприкінці ввідного періоду лікування рекомбінантним гормоном росту людини (перед початком лікування препаратом MOD-4023). Загалом результати оцінки ФД свідчать про те, що рівень ІФР-1 збільшується в разі збільшення чистої дози гормону росту людини з 37 % до 123,4 %, і таке збільшення є дозозалежним, але не пропорційним дозі.

Середні арифметичні значення для індексу СВ E_{avg} ІФР-1 після введення препарату MOD-4023 були в межах $\pm 1,5$ ІСВ у всіх трьох когортах, хоча середні значення індексу СВ E_{min} ІФР-1 у когорті 2 і в когорті 1А становили < -2 . Найвище значення E_{max} ІФР-1 у будь-якій когорті становило 2,01 ІСВ (в одного пацієнта, когорта 1А). У всіх когортах відзначалося, що значення C_{avg} ІФР-1 переважно корелює із середніми значеннями ІФР-1 через 96 годин після введення препарату MOD-4023, що свідчить про те, що ця часова точка є оптимальною для контролю рівнів ІФР-1 у сироватці крові в майбутніх клінічних дослідженнях.

Під час аналізу даних первинної кінцевої точки оцінки ефективності рівні ІФР-1 у когорті 2 перебували в межах $\pm 1,5$ ІСВ в середньому протягом 113 годин і в межах ± 2 ІСВ в середньому протягом 133 годин (79 % тижня).

Середні рівні ІФР-1 у пацієнтів у когорті 3 перебували в межах $\pm 1,5$ ІСВ в середньому протягом 143 годин і в межах ± 2 ІСВ в середньому протягом 151 годин (90 % тижня). Рівні ІФР-1 у пацієнтів у когорті 1А перебували в межах $\pm 1,5$ ІСВ в середньому протягом 116 годин і в межах ± 2 ІСВ в середньому протягом 122 годин (71 % тижня). Проте слід зазначити, що ця когорта мала нижчі вихідні рівні ІФР-1 порівняно з когортами 2 і 3. У пошуковій когорті 4А (1 р./2 тиж.) рівні ІФР-1 перебували в межах $\pm 1,5$ ІСВ в середньому протягом 192 годин і в межах ± 2 ІСВ в середньому протягом 254 годин (76 % двотижневого періоду).

Усі пацієнти, які погодились брати участь у II етапі цього дослідження, розпочинали цей етап із тижневих доз препарату

	<p>MOD-4023 на рівні 61,7 % від їхньої оптимізованої кумулятивної тижневої дози рекомбінантного гормону росту людини з III періоду I етапу. За потреби, рівні дози препарату MOD-4023 титрували в бік збільшення чи зменшення на 33 % від початкової дози з урахуванням рівнів ІФР-1 пацієнтів.</p> <p>У загальному аналізі (0–3 модифікації дози) у більшості пацієнтів протягом II етапу (16 тижнів) зберігалися стабільні рівні ІФР-1 в межах $\pm 2,0$ ІСВ, що відображає успіх титрування дози. З 42 пацієнтів, які завершили II етап, 37 (88 %) досягли нормалізації рівнів ІФР-1 протягом I періоду II етапу (тобто рівнів ІФР-1 в межах $\pm 2,0$ ІСВ на момент візиту 9), включно з 33 пацієнтами, показники яких були в межах $\pm 1,5$ ІСВ. Двадцять шість (26) пацієнтів, які завершили II етап (60 %; 23 чоловіки та 3 жінки), не потребували коригування дози та продовжували отримувати дозу препарату MOD-4023 на рівні 61,7 % протягом I періоду II етапу, а їхні рівні ІФР-1 на момент кожного оцінювального візиту дуже добре контролювалися.</p> <p>З 17 пацієнтів, які потребували коригування дози, більшості (14 пацієнтів (82 %)) було потрібне підвищення. У 6 пацієнтів дозу підвищували один раз, у 5 пацієнтів — два рази, а в 3 пацієнтів — три рази. Під час дослідження не було зафіксовано випадків надмірного коригування (підвищення дози з подальшою потребою в її зниженні). Дванадцять (12) із 17 пацієнтів (71 %) після коригування дози досягли нормалізації рівнів ІФР-1 (у межах $\pm 2,0$ ІСВ) до кінця застосування препарату MOD-4023.</p>
21. Результати безпеки	<p>У дослідження було включено 54 пацієнти. Вони отримували лікування препаратом MOD-4023.</p> <p>Згідно з цільовими показниками набору в дослідження, 46 осіб із цих пацієнтів були чоловіками (85,2 %), і всі вони належали до європеїдної раси.</p> <p>Загалом, під час щоденного лікування рекомбінантним гормоном росту людини (I і III період I етапу) спостерігалася щонайменше одна ПР у 28 із 54 пацієнтів (51,9 %). Під час щоденного лікування рекомбінантним гормоном росту людини у 5 пацієнтів (9,3 %) загалом було зафіксовано п'ять серйозних побічних реакцій (СПР), усі з яких вважали не пов'язаними або малоймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>Під час II періоду I етапу (лікування препаратом MOD-4023) у 21 пацієнта (38,9 %) було зафіксовано щонайменше одну ПР. Протягом II періоду I етапу не було зафіксовано тяжких ПР і СПР. Найпоширенішими ПР у цей період були головний біль, вірусна інфекція, артеріальна гіпертензія, запаморочення, нейтропенія та бронхіт. Єдиною можливою відмінністю в повідомленнях про ПР в різних когортах був головний біль у пацієнтів когорти IA, групи з найвищою дозою препарату MOD-4023.</p> <p>Головний біль є поширеною побічною реакцією під час лікування гормоном росту в дорослих. Протягом II періоду I етапу не надходило повідомлень про ПР, які призвели до припинення лікування препаратом MOD-4023.</p> <p>У 20 із 43 пацієнтів, які брали участь у II етапі (46,5 %), була щонайменше одна ПР. Під час II етапу у 3 пацієнтів (7,0 %)</p>

було загалом чотири СПР, усі з яких вважали не пов'язаними або малоймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом. У 3 пацієнтів (7,0 %) було загалом чотири тяжких реакції (ішемія міокарда, також зафіксована як СПР, інфекційна діарея, гастроентерит та амнезія. Усі ці СПР дослідник вважав не пов'язаними або малоймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом). Пацієнт з ішемією міокарда припинив участь у дослідженні через СПР.

Під час лікування препаратом MOD-4023 (II період I етапу та I період II етапу) середні рівні глюкози та інші лабораторні показники метаболізму глюкози були в межах норми. Оскільки застосування рекомбінантного гормону росту людини може сприяти прояву безсимптомного центрального гіпотиреозу та надниркової недостатності, під час скринінгу оцінювали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну (fT3) і кортизолу: у день 0 II періоду I етапу, у день 28 II періоду I етапу і після кожної четвертої дози під час I періоду II етапу. Протягом II періоду I етапу середні рівні ТТГ у когорті 1 і когорті 4 були нижчими за норму. Середні рівні fT3 і fT4 в усіх когортах коливалися в межах норми і залишалися майже незмінними протягом усього періоду дослідження. Під час дослідження не спостерігалось жодних клінічно значущих рівнів кортизолу, які виходили б за межі норми.

Середні параметри загального аналізу крові протягом усього дослідження були в межах норми.

Під час I періоду I етапу (щоденна терапія рекомбінантним гормоном росту людини) у двох пацієнтів спостерігалися рівні ІФР-1 вище +2 ІСВ. Під час II періоду (терапія препаратом MOD-4023) у двох пацієнтів із когорти 1А спостерігалось підвищення рівня ІФР-1 вище +2 ІСВ. Загальне підвищення рівнів ІФР-1 було тимчасовим і переважно було зумовлене ефектом перенесення під час переходу зі щоденного лікування на щотижневе, оскільки більшість високих значень виникали під час щоденного лікування рекомбінантним гормоном росту людини або через 48 годин після введення першої дози препарату MOD-4023. Після останньої дози препарату MOD-4023 під час II періоду I етапу в жодного з пацієнтів не спостерігався рівень ІФР-1 вищий за +2 ІСВ, за винятком одного пацієнта з когорти 1А (у якого піковий рівень ІФР-1 після останньої дози становив +2,01 ІСВ).

Під час I періоду II етапу (титрування дози) дослідження у двох пацієнтів рівні ІФР-1 перевищували +2 ІСВ. Під час візиту 5 рівень ІФР-1 у пацієнта перевищував +2 ІСВ, але дозу препарату MOD-4023 було зменшено з 1,8 мг до 1,2 мг, і протягом решти дослідження рівні ІФР-1 повернулися до норми. Під час візиту оцінки вихідного рівня на II етапі (візит 1, до введення препарату MOD-4023) рівень ІФР-1 у пацієнта був вище +2,0 ІСВ і протягом I періоду II етапу залишався незмінно вище +2,0 ІСВ (але ніколи не перевищував +2,8), незважаючи на повторне зниження дози препарату MOD-4023 (це свідчить про те, що це підвищення рівня ІФР-1 не залежить від гормону росту).

	<p>Місцеvu переносимість ін'єкції препарату MOD-4023 оцінювали шляхом спостереження за пацієнтами для виявлення реакцій у місці введення, які було зафіксовано у трьох пацієнтів. До них належали біль, синці та еритема, які мали легкий ступінь тяжкості. Усі ці явища зникали без втручання. На II етапі у трьох пацієнтів розвинулася ліподистрофія легкого (1) або помірного ступеня (2), найімовірніше через недостатнє чергування місць введення (в одного із пацієнтів в анамнезі була ліподистрофія під час щоденного лікування рекомбінантним гормоном росту людини). Усі випадки ліподистрофії минули, і всі три пацієнти завершили дослідження.</p> <p>До застосування досліджуваного препарату жоден із пацієнтів не мав позитивного результату аналізу на наявні антитіла до гормону росту людини. У будь-який момент дослідження в жодного пацієнта не виявлялися антитіла до домену С-кінцевого пептиду (СТР) препарату MOD-4023. Лише в одного пацієнта наприкінці I етапу були підтверджені позитивні результати аналізу на зв'язувальні антитіла до препарату MOD-4023 з дуже низьким титром. У зразках цього пацієнта з I етапу до та після введення препарату також відзначалася позитивна ГР-нейтралізуюча активність. Однак у зразках цього ж пацієнта до чи після введення препарату на II етапі нейтралізуючої активності не було. Таким чином, можна сказати, що в зразках цього пацієнта з I етапу спостерігалася деяка не пов'язана з антитілами тимчасова інгібіторна активність. Наприкінці II етапу п'ять пацієнтів отримали позитивний результат аналізу на зв'язувальні антитіла до препарату MOD-4023 і до гормону росту людини. Титри антитіл у всіх таких пацієнтів були дуже низькими, лише в одного вони досягли рівня 1 : 50. У жодного із п'яти пацієнтів із позитивним результатом на зв'язувальні антитіла не отримали позитивного результату оцінки нейтралізуючої активності антитіл до препарату MOD-4023 і до гормону росту людини. Відсутність нейтралізуючої активності у пацієнтів із позитивним результатом на зв'язувальні антитіла також підтверджується рівнями ІФР-1, які визначалися протягом усього дослідження.</p> <p>Результати аналізу сечі, біохімічного аналізу сироватки крові, оцінки показників життєво важливих функцій, електрокардіографії (ЕКГ) та офтальмоскопії, проведених протягом періоду, підсумованого в цьому звіті, були без особливостей.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Аналіз даних щодо безпечності показав, що всі когорти рівнів дозування препарату MOD-4023 на I етапі мали чудові профілі безпечності без неочікуваних ПР, які мають зв'язок із досліджуваним препаратом. Результати оцінювання безпечності на II етапі також були дуже сприятливими. Загалом з препаратом MOD-4023 було пов'язано відносно небагато ПР. Зафіксовані ПР, потенційно пов'язані з цим препаратом, були подібні до тих, які очікуються під час лікування рекомбінантним гормоном росту людини (головний біль, підвищення рівня вільного тироксину (fT4), підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня глікозильованого</p>

гемоглобіну (HbA1c) і зниження рівня гемоглобіну (Hb)). Лабораторні аналізи, оцінка показників життєво важливих функцій і фізикальні обстеження загалом були без особливостей і не продемонстрували неочікуваних проблем із безпечністю. Протягом досліджуваного періоду не спостерігалось накопичення ІФР-1. Водночас рівень ІФР-1 перевищував + 2,0 ІСВ лише в одного пацієнта під час II етапу, і таке перевищення не залежало від гормону росту, оскільки після зниження дози рівні ІФР-1 не знижувалися. Імуногенність препарату MOD-4023 була низькою та відповідала даним досліджень зареєстрованих препаратів гормону росту.

Аналіз фармакокінетичних даних I етапу для препарату MOD-4023 у когортах щотижневого введення, які вивчалися під час цього дослідження, виявив очікувану дозозалежну відповідь із лінійною ФК у діапазоні 40-кратних доз (як показав аналіз значень C_{max} та $AUC_{(0-t)}$). Подібна залежність від дози спостерігалася під час аналізу фармакодинамічних даних. Відзначалося, що значення C_{avg} ІФР-1 переважно корелює із середніми значеннями ІФР-1 через 96 годин після введення препарату MOD-4023, що свідчить про те, що ця часова точка є оптимальною для контролю рівнів ІФР-1 у сироватці крові в майбутніх клінічних дослідженнях.


Аналіз даних щодо ефективності II періоду I етапу цього дослідження продемонстрував, що:

- Тижневі дози препарату MOD-4023 на рівні 37 %, 55,5 % та 123,4 % від оптимізованої кумулятивної тижневої дози рекомбінантного гормону росту людини в пацієнтів (когорти 2, 3 та 1A відповідно) змогли підтримувати рівні ІФР-1 у цільовому діапазоні щонайменше 4 дні після введення.
- У когорті 3 (щотижневе введення препарату MOD-4023 на рівні 55,5 % від оптимізованої кумулятивної тижневої дози рекомбінантного гормону росту людини в пацієнтів) середні рівні ІФР-1 підтримувалися в межах $\pm 1,5$ ІСВ протягом найдовшого періоду (143 години або ~6 днів) серед когорт щотижневого введення, а в когорті 1A було зафіксовано найбільше підвищення рівнів ІФР-1 серед когорт щотижневого введення.

Загалом аналіз ефективності I етапу та ФК/ФД залежності відповіді від дози продемонстрував, що терапевтичний діапазон щотижневих доз препарату MOD-4023 становить 55,5–123,4 % тижневої кумулятивної дози гормону росту людини.

З міркувань безпеки початковою дозою для II етапу дослідження було обрано 61,7 % тижневої кумулятивної дози рекомбінантного гормону росту людини (щотижневе введення).

На II етапі цього дослідження було підтверджено обраний діапазон доз й оцінено довгострокову ефективність, безпечність і переносимість щотижневого введення препарату MOD-4023 на вибраному рівні дози протягом 16 тижнів лікування. Результати цієї оцінки були дуже сприятливими;

	<p>водночас більшість пацієнтів (88 %) досягли нормалізації рівнів ІФР-1 (тобто індексу СВ ІФР-1 в межах $\pm 2,0$) до моменту остаточної оцінки II етапу після введення дози. Оскільки більшості пацієнтів, які отримували нижчу кумулятивну дозу гормону росту людини, вдалося досягнути нормалізації, перехід пацієнтів із щоденного на щотижневе введення препарату MOD-4023 може зменшити тривалий загальний вплив гормону росту, що може позитивно вплинути на безпечність, особливо враховуючи хронічність цього показання.</p> <p>Таким чином, результати оцінювання безпечності та ефективності препарату MOD-4023, отримані під час цього дослідження фази 2, значним чином свідчать на користь проведення опорного клінічного дослідження фази 3. Протягом періоду, охопленого цим звітом, препарат MOD-4023 продемонстрував відмінний профіль безпечності без жодних СПР, пов'язаних із досліджуваним препаратом, а його переносимість відповідала відомим властивостям препаратів рекомбінантного гормону росту людини.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <hr/> 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна Ільченко <hr/> (П.І.Б.)

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)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл	
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США	
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія	
4. Проведені дослідження:	так 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	Дослідження безпечності та підбору оптимальної дози при використанні різних рівнів дозування препарату MOD-4023 в порівнянні зі щоденною терапією рекомбінантним гормоном росту людини у дітей з дефіцитом гормону росту в препубертатному віці — відкрите додаткове дослідження Протокол CP-4-004 Дата звіту: 19 червня 2020 р.	
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2	
7. Період проведення клінічного випробування	з 18 червня 2012 р. по 9 серпня 2019 р. (точка завершення збору даних відкритого додаткового дослідження)	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Відкрите додаткове (OLE; період III) та довгострокове відкрите додаткове (LT-OLE; період IV) дослідження проводилися в 13 клінічних центрах США та Європи. Період OLE PEN (період V) цього дослідження проводився в 11 клінічних центрах США та Європи.	
9. Кількість досліджуваних	запланована: -- фактична: 48	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета	Кінцева точка
	Безпечність	
	Первинною ціллю цього аналізу була оцінка безпечності соматрогону при тривалому лікуванні	Частота виникнення побічних реакцій

	<p>після завершення періодів I і II (основне дослідження), включно з переходом до періоду PEN (періоди III-V)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Частота виявлення антитіл до препарату (включно з характеристикою антитіл та нейтралізуючих властивостей); • локальна оцінка місця ін'єкції; • рівні ІФР-1 та індекс СВ ІФР-1; • рівні IGFBP-3; • параметри метаболізму глюкози: рівень глюкози в крові, рівень інсуліну натше, HbA1c; • тиреоїдний статус (FT4, T3, ТТГ); • рівні ліпідів; • рівень кортизолу; • всі інші гематологічні та біохімічні показники; • фізикальне обстеження; • показники життєво важливих функцій; • ЕКГ.
	Ріст	
	<p>Вторинні цілі дослідження були такими: оцінити результати росту при лікуванні соматрогоном під час довготривалої терапії після початкових 12 місяців основного дослідження, включно з переходом до періоду PEN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Річна швидкість росту (см/рік); • зміна індексу СВ росту; • річне дозрівання кісткової тканини.
	<p>Скорочення: ПР — побічні реакції; АЛЗ — антитіла до лікарського засобу; ЕКГ — електрокардіограма; FT4 — вільний тироксин; HbA1c — глікозильований гемоглобін; ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту 1; IGFBP-3 — білок 3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту; СВ — стандартне відхилення; T3 — трийодтиронін; ТТГ — тиреотропний гормон.</p>	
<p>II. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дизайн дослідження: відкрите рандомізоване багатоцентрове дослідження фази 2 для підбору оптимального режиму дозування та оцінки безпечності різних рівнів доз соматрогону у дітей з дефіцитом гормону росту (ДГР) у препубертатному віці зі щорічним продовженням дослідження до реєстрації препарату. Основне дослідження складалося з 6-тижневого періоду скринінгу та 2 періодів з контролем активним препаратом. Результати основного дослідження були раніше викладено в первинному звіті про клінічне дослідження (CSR) від 1 листопада 2018 р.</p> <p>Учасники, які пройшли 12-місячний курс лікування з контролем активним препаратом упродовж періоду основного дослідження, відповідали критеріям включення в дослідження та дали згоду на участь у дослідженні OLE, продовжували відкрите лікування до реєстрації препарату. Було визначено 3 періоди відкритого продовження дослідження:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • період відкритого продовження (період III [рік I відкритого продовження]): цей період тривав 12 місяців після завершення основного дослідження. Учасники продовжували отримувати 3 первинно призначені дози соматрогону (0,25, 0,48 та 0,66 мг/кг/тиждень). Учасники, яким спочатку було призначено щоденне введення Генотропіну в основному дослідженні, були випадковим чином перерозподілені для введення одного з 3 рівнів дози соматрогону; • період довгострокового відкритого продовження (період IV (роки 2–4 відкритого продовження)): цей період довгострокового відкритого продовження було заплановано розпочати після 12 місяців періоду III (тобто, з другого року відкритого продовження дослідження і третього року загального дослідження). Усіх учасників дослідження, які відповідали критеріям включення, було переведено на лікування соматрогом у дозі 0,66 мг/кг/тиждень; • період довгострокового відкритого продовження PEN (період V (PEN)): Учасники були переведені на підшкірне введення соматрогону у дозі 0,66 мг/кг/тиждень з використанням одноразового багатодозового попередньо заповненого шприца-ручки, призначеного для одного учасника, та препарату. Тривалість періоду V (PEN) — до реєстрації препарату.
12. Основні критерії включення	<p>Діагноз та основні критерії включення</p> <p>В основне дослідження залучали дітей у препубертатному віці від 3 до 10 років (дівчата) та від 3 до 11 років (хлопчики) з підтвердженим діагнозом ДГР та відсутністю попередньої терапії рекомбінантним гормоном росту людини. Учасники, які завершили 12-місячне лікування під час основного дослідження, відповідали критеріям для продовження лікування соматрогом упродовж 12-місячного періоду відкритого продовження (період III), а також наступних періодів довгострокового відкритого продовження (період IV) і PEN (період V) до моменту реєстрації препарату у відповідній країні. Учасників, які отримували Генотропін щоденно під час основного дослідження, було повторно рандомізовано для лікування соматрогом упродовж періоду III.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуване лікування.</p> <p>Протягом періодів відкритого продовження (період III) та довгострокового відкритого продовження (період IV) соматрогон надавався в одноразових флаконах у вигляді розчину для підшкірних ін'єкцій за допомогою голки та шприца, який містив 20 або 40 мг/мл соматрогону.</p> <p>Протягом періоду PEN (період V) соматрогон надавався у вигляді охолодженого розчину для підшкірних ін'єкцій у багатодозовому одноразовому шприці-ручці, який містив 20 або 50 мг/мл соматрогону.</p> <p>Під час усіх періодів дослідження соматрогон вводили переважно зранку один раз на тиждень за допомогою голки</p>

	та шприца (або ручки під час періоду V) в плече, сідницю, стегно або живіт (8 точок). Було надано рекомендацію послідовно вводити препарат у всі 8 місць, змінюючи його при кожній наступній ін'єкції.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінки ефективності. Показники зростання оцінювали за допомогою вимірювання річної швидкості росту через кожні 12 місяців, зміни індексу стандартного відхилення (СВ) зросту через кожні 12 місяців та річного дозрівання кісток через кожні 12 місяців.</p> <p>Фармакокінетичні оцінки. Біоаналітичні фармакокінетичні звіти щодо концентрацій соматрогону в сироватці крові протягом років 1–4 періодів OLE та PEN наведені в переліку 16.2.5.10 CSR.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпечності включала моніторинг та реєстрацію всіх побічних реакцій (ПР), зокрема серйозних побічних реакцій (СПР), моніторинг метаболізму глюкози та ліпідів, тиреоїдного статусу, рівня кортизолу, локальних реакцій у місці ін'єкції, утворення антитіл до лікарського засобу (АЛЗ), регулярний моніторинг гематологічних та біохімічних показників крові та сечі, моніторинг рівнів інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) та IGFBP-3, регулярний моніторинг показників життєво важливих функцій, електрокардіограми та фізичного стану.
18. Статистичні методи	Це було відкрите довгострокове продовження дослідження. Формальної перевірки гіпотез не проводилося. Для презентації результатів застосовувалися методи описової статистики із зазначенням середнього значення, стандартного відхилення, діапазону, кількості та довірчих інтервалів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Розподіл пацієнтів і демографічні дані. Розподіл учасників за періодами III (рік 1 відкритого продовження), IV (роки 2–4) та V (PEN) представлено в таблиці S2 та таблиці S3 відповідно. Два (2) учасники припинили участь у дослідженні протягом періоду III (рік 1 відкритого продовження), а 46 учасників (95,8 %) успішно завершили період III (рік 1 відкритого продовження), тобто через 2 роки з початку дослідження. Протягом періоду III (рік 1 відкритого продовження) жоден учасник не припинив участь у дослідженні через виникнення побічних реакцій. Під час періоду IV (роки 2–4) з 1 учасником було втрачено зв'язок для подальшого спостереження протягом року 2, 2 учасники вибули протягом року 3 і 1 учасник припинив участь у дослідженні через виникнення побічних реакцій протягом року 4. Під час періоду V (PEN) 4 учасники припинили участь у дослідженні, 1 учасник припинив участь у дослідженні через виникнення побічних реакцій. Загальний показник завершення дослідження наприкінці періодів III–V коливався від 87,5 % до 97,7 %.</p>

На початку періоду III (рік I відкритого продовження) вік більшості учасників становив менше 7 років (25 осіб, 52,1 %), більшість були чоловічої статі (66,7 %), білої раси (93,8%) та мали ступінь статевої зрілості за шкалою Теннера I (97,9 %). На початку періодів IV і V (роки 2–4 і PEN) середній вік і ступінь статевої зрілості досліджуваних зростали з ходом дослідження.

Таблиця S2. Розподіл учасників — період III (рік I відкритого продовження)

	0,25 мг/кг/ тиждень (N = 16) n (%)	0,48 мг/кг/ тиждень (N = 17) n (%)	0,66 мг/кг/ тиждень (N = 15) n (%)	Загальна кількість (N = 48) n (%)
Учасники, включені в рік I	16 (100,0)	17 (100,0)	15 (100,0)	48 (100,0)
Учасники, які вибули в рік I	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (4,2)
Вибуття учасника за власним бажанням	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (2,1)
Інше ^a	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Учасники, які завершили рік I	15 (93,8)	17 (100,0)	14 (93,3)	46 (95,8)

Скорочення: N — учасники, яких було залучено до дослідження; n — учасники в кожній категорії.

a. У зв'язку з воєнними діями в країні досліджуваний препарат був недоступний. Пацієнт не зміг продовжувати участь у дослідженні.

Таблиця S3. Розподіл учасників — період IV (роки 2–4 відкритого продовження) та період V (PEN)

	Рік 2 (N = 44) n (%)	Рік 3 (N = 43) n (%)	Рік 4 (N = 38) n (%)	PEN (N = 40) n (%)
Учасники, яких було включено	44 (100,0)	43 (100,0)	38 (100,0)	40 (100,0)
Учасники, які вибули	1 (2,3)	2 (4,7)	1 (2,6)	8 (20,0)
Побічні реакції	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,5)
Утрата зв'язку для подальшого спостереження	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Вибуття учасника за власним бажанням	0 (0,0)	2 (4,7)	0 (0,0)	7 (17,5)
Учасники, які завершили дослідження	43 (97,7)	41 (95,3)	37 (97,4)	32 (80,0)
Учасники, які завершили всі візити на 12-му місяці	43 (97,7)	38 (88,4)	1 (2,6)	35 (87,5)
Учасники, яких було переведено на 0,66 мг/кг/тиждень	4 (9,1)	16 (37,2)	7 (18,4)	0 (0,0)

Скорочення: N — учасники, яких було залучено до дослідження; n — учасники в кожній категорії.


20. Результати ефективності

Середньорічна швидкість росту наприкінці періоду III (рік I відкритого продовження) була подібною у групах лікування 0,25 та 0,48 мг/кг/тиждень, але була вищою у групі лікування 0,66 мг/кг/тиждень. Ці результати

	<p>відповідали результатам, отриманим через 12 місяців в основному дослідженні, які були представлені в первинному CSR. Середньорічна швидкість росту була найвищою протягом періоду III (рік 1 відкритого продовження) і знижувалася з кожним наступним роком. Середньорічна швидкість росту учасників, які отримували Генотропін під час основного дослідження і були переведені на соматрогон під час періоду III (рік 1 відкритого продовження), була подібною до показників учасників, які отримували соматрогон під час основного дослідження.</p> <p>Середня зміна індексу СВ росту та індексу СВ росту наприкінці періоду III (рік 1 відкритого продовження) була подібною в обох групах лікування. Середня зміна індексу СВ росту продовжувала поліпшуватися порівняно з початковим рівнем основного дослідження ($-3,98 \pm \text{СВ } 1,22$) і перебувала в межах норми ($-0,69 \pm \text{СВ } 0,87$) наприкінці періоду PEN.</p> <p>Рік 1. Аналіз середнього показника індексу СВ росту наприкінці року 1 періоду PEN не виявив клінічно значущих відмінностей за початковим розподілом когорти в основному дослідженні, зокрема серед учасників, які були спочатку рандомізовані для лікування Генотропіном. Попри те, що спостережувана кумулятивна зміна індексу СВ росту наприкінці кожного року була схожою між первинними когортами $0,25 \text{ мг/кг/тиждень}$ і $0,48 \text{ мг/кг/тиждень}$, зміна індексу СВ росту в первинній когорті $0,66 \text{ мг/кг/тиждень}$ була стабільно вищою наприкінці основного дослідження і кожного року періодів з III по V (роки 1–4 і PEN).</p> <p>Спостережуване збільшення дозрівання кісткової тканини наприкінці періоду III (рік 1 відкритого продовження) було подібним у всіх групах лікування, що узгоджувалося з результатами, отриманими в основному дослідженні, які були представлені в первинному CSR. Спостережувані середні зміни у дозріванні кісткової тканини були однаковими протягом періодів IV та V (роки 2–3 та PEN) і свідчили про подальше дозрівання кісткової тканини з плином часу.</p> <p>Клінічно значущих відмінностей у параметрах росту між АЛЗ-позитивними та АЛЗ-негативними учасниками впродовж періодів з III по V не спостерігалось.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час відкритого продовження дослідження 39 учасників (81,3 %) повідомили про будь-які побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРПЛ). Більшість зареєстрованих ПРПЛ мали легкий або помірний ступінь тяжкості, більшість із них не були пов'язані з досліджуваним лікуванням. Особливий інтерес представляли повідомлення про побічні реакції, пов'язані з імуногенністю та гіперчутливістю, порушенням функції щитоподібної залози, артралгією, реакціями в місці ін'єкції, порушенням метаболізму глюкози, сколіозом, міалгією та набряком. Більшість ПРПЛ, які представляли</p>

	<p>особливий інтерес, вважалися не пов'язаними або малоймовірно пов'язаними з досліджуваним лікуванням. Про інші побічні реакції, які представляють особливий інтерес, зокрема доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію, внутрішньочерепний крововилив, внутрішньочерепну аневризму, панкреатит та епіфізеоліз головки стегна, у цьому дослідженні не повідомлялося.</p> <p>Загалом у 3 учасників (6,3 %) зареєстровано щонайменше 1 серйозну побічну реакцію. Усі зареєстровані серйозні ПРПЛ вважалися малоймовірно пов'язаними з лікуванням, за винятком 1 випадку сколіозу, який дослідник вважав неочікуваним і ймовірно пов'язаним з досліджуваним лікуванням. Спонсор визнав цей випадок неочікуваним і не пов'язаним з досліджуваним лікуванням. Під час дослідження летальних випадків не було.</p> <p>Під час застосування соматрогону у флаконах (періоди III–IV) жодних локальних реакцій у місці ін'єкції зареєстровано не було. Три (3) учасники (7,5 %) повідомили про побічні реакції при застосуванні шприцаручки, які мали легкий або помірний ступінь тяжкості.</p> <p>Результати клініко-лабораторних досліджень були подібними до результатів, отриманих у рамках основного дослідження. Зокрема, показники метаболізму глюкози, тиреоїдного статусу, рівня кортизолу, рівнів ліпідів та гематологічних/біохімічних показників залишалися в межах норми. Жодних закономірностей при фізикальному обстеженні, у показниках життєво важливих функцій або даних електрокардіограми (ЕКГ) не спостерігалось.</p> <p>Спостережуване середнє значення індексу СВ ІФР-1 було найнижчим у групі лікування 0,25 мг/кг/тиждень наприкінці періоду III (рік 1 відкритого продовження). Середні значення індексу СВ ІФР-1 всіх когорт протягом року 1 відкритого продовження та учасників року 2 були подібними та зростали протягом року 3 та наприкінці періоду V (PEN). Середні значення індексу СВ ІФР-1 стабільно перебували в межах цільового терапевтичного діапазону і залишалися нижче 2 ІСВ у всіх часових точках протягом періодів III–V.</p> <p>Загалом у 37,5 % учасників відкритого продовження дослідження тест на антитіла до препарату виявився позитивним. Відсоток учасників, які мали позитивний результат, залишався незмінним або зменшувався протягом усіх періодів дослідження. Серед учасників, які мали позитивний результат на антитіла до соматрогону, специфічність до гормону росту людини (ГР) була виявлена у 16/18 учасників, а специфічність до С-кінцевого пептиду (СТР) була виявлена у 3/18 учасників. У жодного учасника дослідження не було виявлено позитивних результатів на нейтралізуючі антитіла. Поява антитіл до лікарського засобу не впливав на реакцію на ІФР-1 або на повідомлення про побічні реакції.</p>
--	---

	У цьому дослідженні показник утримання учасників протягом року становив від 87,5 % до 97,7 % протягом усіх періодів лікування.
22. Висновок (заключення)	<p>Безпечність</p> <ul style="list-style-type: none"> • Щотижневе застосування соматрогону протягом тривалого часу, зокрема при переході до PЕN, загалом добре переносилося дітьми з дефіцитом гормону росту. • Загальна частота та типи ПРПЛ, а також ПРПЛ, пов'язаних з лікуванням, відповідали результатам, отриманим в основному дослідженні, які були представлені в первинному CSR. Більшість зареєстрованих ПРПЛ мали легкий або помірний ступінь тяжкості, більшість із них не були пов'язані з досліджуваним лікуванням. Жодних нових або неочікуваних повідомлень щодо безпечності не було, у тому числі при переході з застосування флакону на шприц-ручку. • Частота виникнення серйозних побічних реакцій залишалася низькою протягом усіх періодів дослідження; більшість СПР вважалися не пов'язаними з лікуванням у дослідженні. • Під час дослідження летальних випадків не було. • Під час застосування соматрогону у флаконах (періоди III–IV) жодних локальних реакцій у місці ін'єкції не було зареєстровано. Три (3) учасники (7,5 %) повідомили про побічні реакції при застосуванні шприца-ручки, які мали легкий або помірний ступінь тяжкості. • Результати клініко-лабораторних досліджень були подібними до результатів, отриманих у рамках основного дослідження. Зокрема, показники метаболізму глюкози, тиреоїдного статусу, рівня кортизолу, рівнів ліпідів та гематологічних/біохімічних показників залишалися в межах норми. • Жодних закономірностей при фізикальному обстеженні, у показниках життєво важливих функцій або даних ЕКГ не спостерігалось. • Відсоток пацієнтів, які мали позитивний результат на АЛЗ у відкритому продовженні дослідження (періоди III–V), становив 37,5 %, більшість з яких були специфічні до гормону росту. У жодного учасника не було виявлено нейтралізуючих антитіл упродовж періодів III–V. • Розвиток антитіл до лікарського засобу не впливав на реакцію на ІФР-1 або на повідомлення про побічні реакції. • Спостережувані середні значення індексу СВ ІФР-1 зростали протягом дослідження і залишалися в межах норми. • У цьому дослідженні показник завершення учасниками періоду протягом року становив від 87,5 % до 97,7 % протягом усіх періодів лікування. <p>Ефективність</p>

	<p>Загалом, учасники відкритого продовження дослідження CP-4-004, які отримували соматрогон (у флаконі або у шприці-ручці) протягом 5 років, продемонстрували стійке покращення клінічних параметрів зростання, зокрема, річного росту, зміни індексу СВ росту та індексу СВ росту. Показник індексу СВ росту демонстрував тенденцію у бік 0 (нуля) протягом відкритого продовження дослідження (періоди III–V), тобто після лікування соматрогоном вдалося досягти середнього зросту для віку та статі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середньорічна швидкість росту наприкінці періоду III (рік 1 відкритого продовження) була подібною у групах лікування 0,25 та 0,48 мг/кг/тиждень, але була вищою у групі лікування 0,66 мг/кг/тиждень. <p>Ці результати відповідали результатам, отриманим в основному дослідженні, які були представлені в первинному CSR.</p> <p>Середня зміна індексу СВ росту та індексу СВ росту наприкінці періоду III (рік 1 відкритого продовження) була подібною в обох групах лікування. Ці результати відповідали результатам, отриманим через 12 місяців в основному дослідженні (див. CP-4-004 в первинному CSR). Середньорічний показник швидкості росту наприкінці періодів IV–V (роки 2–3 та PEN) продемонстрував стійку відповідь у вигляді росту в учасників, які отримували лікування, незалежно від первинного розподілу на когорти. Це стосується учасників, які спочатку були рандомізовані для лікування Генотропіном під час основного дослідження. Середньорічний показник швидкості росту після переходу на застосування шприца-ручки залишався подібним до попередніх часових точок через 6 та 12 місяців.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прогресивне збільшення зміни індексу СВ росту та індексу СВ росту спостерігалось наприкінці періодів IV–V (роки 2–3 і PEN) і не залежало від первинного розподілу на когорти. <p>Середній показник індексу СВ росту та зміна індексу СВ росту після переходу на застосування шприца-ручки залишалися подібними до попередніх часових точок через 6 та 12 місяців.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аналогічне збільшення середньорічного дозрівання кісткової тканини спостерігалось в усіх групах лікування протягом періоду III (рік 1 відкритого продовження) та періодів IV–V (роки 2–3 та PEN). Дозрівання кісткової тканини при щотижневому застосуванні соматрогону не мало дискордантного прогресування відносно хронологічного дорослішання. • Клінічно значущих відмінностей у параметрах росту між АЛЗ-позитивними та АЛЗ-негативними учасниками впродовж періодів з III по V не спостерігалось.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">DocuSigned by:  1A2252AF904E4A4... (підпис)</p>

	Тетяна Ільченко
	(П.І.Б.)

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)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так 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	Дослідження безпечності та підбору оптимальної дози при використанні різних рівнів дозування препарату MOD-4023 в порівнянні зі щоденною терапією препаратом рекомбінантного людського гормону росту у дітей із дефіцитом гормону росту в препубертатному віці. Протокол CP-4-004 Поправка 4. Дата поправки 4: 19 травня 2020 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	з 18 червня 2012 р. по липень 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилося в 14 центрах по всьому світу: чотири центри в Україні, п'ять у Росії та по одному в Угорщині, Білорусі, Греції, Болгарії та Сполучених Штатах Америки (США).
9. Кількість досліджуваних	запланована: — фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль дослідження: 1. порівняти безпечність, ефективність і переносимість трьох доз препарату MOD-4023 з безпечністю, ефективністю та переносимістю комерційно доступного стандартного препарату Генотропін® для щоденного застосування в дітей препубертатного віку із затримкою росту внаслідок недостатньої секреції ендogenous гормону росту.


	<p>Вторинні цілі:</p> <p>1. оцінити фармакокінетичні (ФК) та фармакодинамічні (ФД) профілі трьох різних доз препарату MOD-4023 в дітей препубертатного віку з дефіцитом гормону росту (ДГР);</p> <p>2. вибрати оптимальну дозу препарату MOD-4023 для подальшого дослідження фази 3 на підставі безпеки та ефективності.</p>								
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було дослідження фази 2 для оцінки безпеки та підбору оптимальної дози із застосуванням різних доз препарату MOD-4023 порівняно зі щоденною терапією препаратом Генотропін® у нелікованих дітей препубертатного віку з ДГР.</p> <p>Пацієнти, які відповідали критеріям, отримували лікування за графіком, що охоплював скринінговий період тривалістю до шести тижнів і два періоди лікування (періоди лікування I і II) з подальшими двома періодами відкритого продовження (періоди лікування III та IV).</p> <p>У цьому звіті наведено дані лише щодо періодів I і II. Цей звіт не охоплює дані періодів III та IV, про які буде повідомлено окремо.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Період I: шість місяців багаторазового застосування зі взяттям зразків для вивчення фармакокінетики та фармакодинаміки в пацієнтів, які отримували препарат MOD-4023. • Період II: додаткові шість місяців безперервного багаторазового застосування. 								
12. Основні критерії включення	<p>Діагноз та основні критерії включення.</p> <p>Діти препубертатного віку 3–11 років чоловічої статі та 3–10 років жіночої статі з підтвердженим двома різними провокаційними тестами, діагнозом ізольованого дефіциту гормону росту або недостатності гормону росту на фоні множинного дефіциту гормонів гіпофіза.</p>								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та сила дії	<p>Досліджуване лікування.</p> <p>Препарат MOD-4023 — це рекомбінантний людський гормон росту (рлГР) тривалої дії з модифікованим С-кінцевим пептидом, який застосовували у формі розчину, що містив 20 або 40 мг/мл MOD-4023. Пацієнтам вводили щотижневу дозу в одній з трьох різних концентрацій MOD-4023, виходячи з перерахування на еквівалентну молярну концентрацію тижневої кумулятивної дози препарату Генотропін. Нижче наведено тижневі схеми дозування.</p> <p>Таблиця S1. Тижневі схеми дозування препарату MOD-4023 в період лікування I</p> <table border="1" data-bbox="703 1848 1417 1993"> <thead> <tr> <th>Когорта</th> <th>Тижні 1–2</th> <th>Тижні 3–4</th> <th>Наступні дози</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1: MOD-4023</td> <td>0,25 мг/кг/тиждень</td> <td>0,25 мг/кг/тиждень</td> <td>0,25 мг/кг/тиждень</td> </tr> </tbody> </table>	Когорта	Тижні 1–2	Тижні 3–4	Наступні дози	1: MOD-4023	0,25 мг/кг/тиждень	0,25 мг/кг/тиждень	0,25 мг/кг/тиждень
Когорта	Тижні 1–2	Тижні 3–4	Наступні дози						
1: MOD-4023	0,25 мг/кг/тиждень	0,25 мг/кг/тиждень	0,25 мг/кг/тиждень						

	2: MOD-4023	0,25 мг/кг/тиждень	0,48 мг/кг/тиждень	0,48 мг/кг/тиждень
	3: MOD-4023	0,25 мг/кг/тиждень	0,48 мг/кг/тиждень	0,66 мг/кг/тиждень
Таблиця S2. Тижневі схеми дозування препарату MOD-4023 в період лікування II				
Когорта		Тижні 27–52		
1: MOD-4023		0,25 мг/кг/тиждень		
2: MOD-4023		0,48 мг/кг/тиждень		
3: MOD-4023		0,66 мг/кг/тиждень		
<p>Препарат MOD-4023 вводили вранці підшкірно (п/ш) у плече, сідниці, стегна або живіт. Місця введення чергували. Для введення препарату MOD-4023 повинні були використовувати стерильні одноразові шприци та голки (надані Спонсором). Інформацію щодо партій обох досліджуваних препаратів наведено в таблиці S3.</p> <p>Таблиця S3. Інформація щодо досліджуваних препаратів</p>				
Ідентифікація досліджуваних препаратів				
Опис досліджуваних препаратів	Номер(-и) партії(-й)	Дозування/вміст діючої речовини	Лікарська форма	
MOD-4023	1019257 1022412	20 мг/мл	Скляний флакон із розчином для ін'єкцій	
MOD-4023	1019394 1028421	40 мг/мл	Скляний флакон із розчином для ін'єкцій	
Генотропін®	Y08191 A04244 Y08942	5,3 мг	Попередньо наповнений картридж	
Препарат Генотропін® повинні були вводити за допомогою пристрою (шприца-ручки Генотропін) для п/ш введення в плече, сідниці, стегна або живіт бажано ввечері.				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та сила дії				
15. Супутня терапія				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінки ефективності.</p> <p>Первинні кінцеві точки оцінки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • річна швидкість росту за 12 місяців у см/рік. <p>Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності (ауксологічні та клінічні):</p> <ul style="list-style-type: none"> • швидкість росту за шість місяців; • зміна індексу стандартних відхилень (СВ) росту за шість місяців (від скринінгу); • зміна індексу СВ росту за 12 місяців (від скринінгу). 			

	<p>Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності (біохімічні):</p> <ul style="list-style-type: none"> • абсолютні рівні інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1); • індекс СВ ІФР-1. <p>Інші або пошукові вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рівні білка-3, що зв'язує ІФР (IGFBP-3); • дозрівання кісткової тканини за 12 місяців лікування; • зміна прогнозованого зросту дорослого від початку до 12 місяців.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінки безпечності. Наведено зведені таблиці з кількістю пацієнтів із повідомленнями про побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРПЛ), включно із зазначенням їхньої відсоткової частки серед пацієнтів із повідомленнями про побічні реакції (ПР) у кожній групі лікування. ПРПЛ тут визначається як будь-яка ПР, що виникла після початку лікування. Також наведено список ПРПЛ, що призвели до припинення участі в дослідженні. ПР також підсумовано за переважним терміном згідно з Медичним словником термінів для регуляторної діяльності (MedDRA) і за системно-органним класом разом із серйозністю реакції та зв'язком реакції із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>Про всі серйозні побічні реакції (СПР) повідомляли групі з безпеки Accelsiors (ACC) протягом 24 годин із моменту, коли досліднику стало відомо про виникнення реакції, незалежно від зв'язку із застосуванням досліджуваного препарату. Реакції, що були підозрюваними непередбачуваними серйозними побічними реакціями (SUSAR), оцінював Незалежний комітет із моніторингу даних (НКМД) у співпраці зі Спонсором для визначення того, чи не наражаються пацієнти на які-небудь додаткові ризики. Про реакції SUSAR необхідно було повідомляти регуляторні органи згідно з місцевим законодавством і регуляторними нормами.</p> <p>Додатково наведено описову статистику щодо показників клінічних лабораторних досліджень і наявності антитіл до MOD-4023 у кожній з груп лікування.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи. Наведено описові статистичні дані, а саме розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення, нижній кватиль, медіану, верхній кватиль, діапазон для безперервних змінних і кількісне й відсоткове значення для категорійних змінних. Зведені дані підраховували за когортами (три дози препарату MOD-4023 та одна доза препарату Генотропін®). Для пацієнтів, які отримували препарат MOD-4023, зведені дані щодо кінцевих точок оцінки ефективності підраховували також за факторами стратифікації рандомізації незалежно від дози.</p>

	<p>Наведено 95%-й довірчий інтервал (ДІ) для середнього значення швидкості росту.</p> <p>Наведено наявність зсуву відносно скринінгу для показників лабораторних аналізів із класифікацією (наприклад, низький, нормальний або високий).</p> <p>Первинна кінцева точка оцінки ефективності</p> <p>Зведені статистичні дані (арифметичне середнє значення, стандартне відхилення, мінімальне значення, нижній квартиль, медіана, верхній квартиль, максимальне значення, кількість непропущених значень) розраховували як для повної вибірки для аналізу, так і для популяції пацієнтів, які пройшли лікування з дотриманням протоколу (Per Protocol, PP), за когортами. Первинну кінцеву точку оцінки ефективності, річну швидкість росту (см/рік), розраховували як:</p> $\text{Швидкість росту (см/рік)} = \frac{\text{зріст під час візиту 12} - \text{зріст під час візиту 1}}{(\text{дата візиту 12} - \text{дата візиту 1}) / 365,25}$ <p>Вторинні кінцеві точки</p> <p>Було проаналізовано такі вторинні кінцеві точки оцінки ефективності.</p> <p>(1) ШР (см/рік) під час візиту за шість місяців</p> $\text{Швидкість росту (см/рік)} = \frac{\text{зріст під час візиту 10} - \text{зріст під час візиту 1}}{(\text{дата візиту 10} - \text{дата візиту 1}) / 365,25}$ <p>(2) Зміна індексу СВ росту (дельта індексу СВ росту) з візиту скринінгу до візиту через 6 місяців;</p> <p>(3) Зміна індексу СВ росту (дельта індексу СВ росту) з візиту скринінгу до візиту через 12 місяців.</p> <p>Результати оцінювання трьох ауксологічних чи клінічних кінцевих точок підсумовано за допомогою описової статистики. Наведено 95%-й ДІ для середньої річної ШР, який було використано для суб'єктивного порівняння кожної дози препарату MOD-4023 та препарату Генотропін®, а також окремих груп застосування препарату MOD-4023.</p> <p>В основному дослідженні не було пацієнтів, які вибули. Хоча планом статистичного аналізу (ПСА) дозволено підстановку пропущених даних щодо річної ШР (за 6 і 12 місяців) і пропущених даних щодо причини, ступеня тяжкості та результату ПР, підстановку пропущених даних не застосовували для аналізів, наведених у цьому звіті.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Діти препубертатного віку 3–11 років чоловічої статі та 3–10 років жіночої статі з підтвердженим двома різними провокаційними тестами діагнозом ізольованого дефіциту гормону росту або

	недостатності гормону росту на фоні множинного дефіциту гормонів гіпофіза.																																		
20. Результати ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності в основному дослідженні була річна швидкість росту за 12 місяців. Зведені дані щодо швидкості росту за 12 місяців наведено в таблиці S7. Під час візиту за 12 місяців середня швидкість росту для когорт MOD-4023 становила 10,4 (95%-й ДІ: 8,9; 12,0), 11,0 (95%-й ДІ: 9,7; 12,2) та 11,4 (95%-й ДІ: 9,2; 13,7) см/рік у когортах 1, 2 та 3 відповідно. Середня швидкість росту для групи застосування препарату Генотропін становила 12,5 см/рік (95%-й ДІ: 11,0; 13,9 см/рік). Вочевидь, за різних доз препарату MOD-4023 немає суттєвої різниці в швидкості росту. Значення 95%-х ДІ для кожної з когорт MOD-4023 перетинаються зі значенням ДІ для препарату Генотропін®, а найближче середнє значення має група, що застосовувала найвищу дозу препарату MOD-4023 (когорта 3, 0,66 мг/кг/тиждень).</p> <p>Таблиця S7. Швидкість росту під час візиту за 12 місяців за когортою (см/рік) (повна вибірка для аналізу)</p> <table border="1" data-bbox="708 869 1436 1048"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">MOD-4023</th> <th>Генотропін</th> </tr> <tr> <th>Когорта 1 0,25 мг/кг/тиждень</th> <th>Когорта 2 0,48 мг/кг/тиждень</th> <th>Когорта 3 0,66 мг/кг/тиждень</th> <th>Когорта 4 0,034 мг/кг/добу</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>13</td> <td>15</td> <td>14*</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>10,4</td> <td>11,0</td> <td>11,4</td> <td>12,5</td> </tr> <tr> <td>95%-й ДІ середнього значення</td> <td>(8,9; 12,0)</td> <td>(9,7; 12,2)</td> <td>(9,2; 13,7)</td> <td>(11,0; 13,9)</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>2,6</td> <td>2,3</td> <td>3,9</td> <td>2,1</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>(6,2; 14,4)</td> <td>(6,5; 14,5)</td> <td>(5,0; 18,3)</td> <td>(9,2; 16,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Джерело: перелік 14.2.1.1</small></p> <p><small>* Нижчий діапазон зросту для когорти 3 пов'язується тим, що одного пацієнта пам'ятково виключили в дослідженні. По завершенні дослідження в пацієнта діагностували психосоціальну карциновість.</small></p> <p>До вторинних кінцевих точок належали середня швидкість росту за 6 місяців і зміна індексу СВ росту за 6 і 12 місяців. Середня швидкість росту за 6 місяців для когорти препарату Генотропін становила 15,0 (95%-й ДІ: 13,1; 16,9). У когортах MOD-4023 результати за 6 місяців були такими: 11,8 (95%-й ДІ: 9,6; 13,9), 12,5 (95%-й ДІ: 11,1; 13,8) та 13,0 (95%-й ДІ: 9,9; 16,0) у когортах 1–3 відповідно. 95%-й ДІ для всіх когорт MOD-4023 перетинається зі значенням ДІ для препарату Генотропін.</p> <p>Середня зміна індексу СВ росту поліпшилася за період від 6 місяців до 12 місяців у всіх когортах. За 12 місяців середня зміна індексу СВ росту в когорті препарату Генотропін становила 1,51 (діапазон: 0,82; 2,38). Середня зміна індексу СВ росту в часовій точці 12 місяців у когортах MOD-4023 становила 1,09 (діапазон: 0,32; 2,15), 1,19 (діапазон: 0,28; 2,05) і 1,35 (діапазон: 0,06; 2,47) для когорт 1, 2 та 3 відповідно.</p> <p>Значення ІФР-1 та індекси СВ ІФР-1 вимірювали як вторинні біохімічні кінцеві точки. Під час візиту за 12 місяців середній індекс СВ ІФР-1 в когорті препарату Генотропін становив –0,015 (діапазон: –3,6; 1,5). Середні рівні індексу СВ ІФР-1 в когортах MOD-4023 становили –0,458 (діапазон: –2,9; 1,4), –0,029</p>		MOD-4023			Генотропін	Когорта 1 0,25 мг/кг/тиждень	Когорта 2 0,48 мг/кг/тиждень	Когорта 3 0,66 мг/кг/тиждень	Когорта 4 0,034 мг/кг/добу	N	13	15	14*	11	Середнє значення	10,4	11,0	11,4	12,5	95%-й ДІ середнього значення	(8,9; 12,0)	(9,7; 12,2)	(9,2; 13,7)	(11,0; 13,9)	СВ	2,6	2,3	3,9	2,1	Діапазон	(6,2; 14,4)	(6,5; 14,5)	(5,0; 18,3)	(9,2; 16,0)
	MOD-4023			Генотропін																															
	Когорта 1 0,25 мг/кг/тиждень	Когорта 2 0,48 мг/кг/тиждень	Когорта 3 0,66 мг/кг/тиждень	Когорта 4 0,034 мг/кг/добу																															
N	13	15	14*	11																															
Середнє значення	10,4	11,0	11,4	12,5																															
95%-й ДІ середнього значення	(8,9; 12,0)	(9,7; 12,2)	(9,2; 13,7)	(11,0; 13,9)																															
СВ	2,6	2,3	3,9	2,1																															
Діапазон	(6,2; 14,4)	(6,5; 14,5)	(5,0; 18,3)	(9,2; 16,0)																															

	(діапазон: -2,6; 1,5) і 0,0358 (діапазон: -1,2; 1,3) для когорт 1, 2 та 3 відповідно.
21. Результати безпеки	<p>Серед пацієнтів, які отримували лікування препаратом MOD-4023 (N = 42, когорти 1–3), 30 пацієнтів (71,4 %) мали загалом 131 ПР. У 8 (72,7 %) з 11 пацієнтів, які отримували препарат Генотропін, було зареєстровано загалом 33 ПР. Під час дослідження повідомлялося про дві тяжкі ПР. Одна з них, інфекція дихальних шляхів, що стала тяжкою на п'ять днів, сталася в пацієнта в когорті 1 (ідентифікаційний номер пацієнта) і не вважалася такою, що пов'язана з досліджуваною терапією. Друга тяжка ПР (біль у місці введення, що тривав шість хвилин) відзначалася в одного пацієнта (ідентифікаційний номер пацієнта) у когорті 3. Ця реакція вважалася такою, що безсумнівно пов'язана з досліджуваною терапією. Про жодні СПР не повідомлялося ні в групах лікування препаратом MOD-4023, ні в групі лікування препаратом Генотропін®. Були відсутні ПР, що призвели до припинення лікування препаратом MOD-4023 або препаратом Генотропін.</p> <p>У 9 пацієнтів було зареєстровано загалом 23 реакції, які оцінили як можливо, імовірно або безсумнівно пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. З них 12 реакцій були реакціями в місці ін'єкції, про які повідомлялося за допомогою карток щоденника пацієнта. Про реакції в місці ін'єкції просили повідомити в картках щоденника, що видавали пацієнтам у когортах препарату MOD-4023, але не в когорті препарату Генотропін.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Загалом результати оцінювання безпечності та ефективності препарату MOD-4023 у цьому дослідженні фази 2 демонструють, що препарат MOD-4023 при введенні один раз на тиждень добре переноситься, є безпечним та ефективним, і має подібний загальний профіль до щоденного введення препарату Генотропін, а також інших наявних у продажу препаратів рекомбінантного гормону росту людини при застосуванні для лікування дітей з дефіцитом гормону росту. Дані, отримані в дослідженні CP-4-004, підтверджують результати опорного клінічного дослідження фази 3 із застосуванням дози 0,66 мг/кг/тиждень з періодичною поправкою на збільшення маси тіла.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p></p> <p>1A2252AF904E4A4... (підпис)</p> <p>Тетяна Ільченко</p> <p>(П.І.Б.)</p>

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)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастрл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так 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 дослідження фази 3, що проводиться для оцінки ефективності та безпечності препарату гормону росту людини довготривалої дії (MOD-4023) у дорослих пацієнтів із дефіцитом гормону росту. Протокол CP-4-005 Дата звіту: 15 червня 2020 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 серпня 2013 р. по 17 серпня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	До проведення основного дослідження було залучено загалом 71 центр в Іспанії, Німеччині, Австралії, Великій Британії, Австрії, Франції, Грузії, Греції, Угорщині, Ізраїлі, Кореї, Польщі, Румунії, Росії, Словаччині, Тайвані, Україні, Сербії та США. До проведення довгострокового відкритого продовження дослідження було залучено загалом 52 центри в Іспанії, Німеччині, Австралії, Австрії, Франції, Грузії, Греції, Угорщині, Ізраїлі, Кореї,

	Польщі, Румунії, Росії, Словаччині, Сербії, Україні, Тайвані та США.																					
9. Кількість досліджуваних	запланована: – фактична: 202																					
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Тип</th> <th>Мета</th> <th>Кінцева точка</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Первинна</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ефективність</td> <td>Продемонструвати клінічну перевагу соматрогону над плацебо за показником зменшення маси жирової тканини (МЖТ) у дорослих пацієнтів із дефіцитом гормону росту (ДГР)</td> <td>Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності є зміна МЖТ тулуба в кг, виміряна за допомогою двохперетинної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), від вихідного рівня до тижня 26.</td> </tr> <tr> <td>Вторинні</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ефективність</td> <td>Визначити ефективність соматрогону порівняно з плацебо за іншими змінами складу тіла (такими як безжирова маса тіла та співвідношення окружності талі до окружності стегон)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Зміна загальної МЖТ у кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижня 26 і 52. Зміна безжирової маси тіла в кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижнів 26 і 52. Зміна МЖТ тулуба в кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижня 52. Зміна МЖТ тулуба у відсотках зміни від вихідного рівня, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижнів 26 і 52. </td> </tr> <tr> <td>Ефективність</td> <td>Визначити рівні ІФР-1 та ІГФВР-3 у сироватці крові.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Зміна рівня ІФР-1 та індексу СВ ІФР-1 під час різних візитів дослідження. Зміна рівня ІГФВР-3 під час різних візитів дослідження. Частка пацієнтів, які досягли нормальних рівнів ІФР-1 під час дослідження та на момент його завершення (тиждень 26 і 52). </td> </tr> <tr> <td>Безпечність</td> <td>Оцінити безпеку і переносність соматрогону порівняно з плацебо в дорослих пацієнтів із ДГР</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Побічні реакції (ПР) і місцева переносність (реакції в місці ін'єкції). Параметри метаболізму глюкози: рівень інсуліну натще, рівень глюкози натще та рівні HbA1c. Імуногенність: виникнення антитіл до MOD-4023 (антитіл до лікарського засобу та нейтралізуючих антитіл). Рівні ІФР-1. Стан інших гормональних осей: гормони щитоподібної залози (T4 вільний, T3 вільний і TTT), рівень кортизолу в ранковій годині. Інші лабораторні показники безпеки, зокрема біохімічний аналіз сироватки крові, ферменти печінки, загальний аналіз крові та аналіз сечі. ЕКГ (бажано у 12 відведень). Офтальмоскопія для виявлення підвищеного внутрішньочерепного тиску. </td> </tr> </tbody> </table>	Тип	Мета	Кінцева точка	Первинна			Ефективність	Продемонструвати клінічну перевагу соматрогону над плацебо за показником зменшення маси жирової тканини (МЖТ) у дорослих пацієнтів із дефіцитом гормону росту (ДГР)	Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності є зміна МЖТ тулуба в кг, виміряна за допомогою двохперетинної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), від вихідного рівня до тижня 26.	Вторинні			Ефективність	Визначити ефективність соматрогону порівняно з плацебо за іншими змінами складу тіла (такими як безжирова маса тіла та співвідношення окружності талі до окружності стегон)	<ul style="list-style-type: none"> Зміна загальної МЖТ у кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижня 26 і 52. Зміна безжирової маси тіла в кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижнів 26 і 52. Зміна МЖТ тулуба в кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижня 52. Зміна МЖТ тулуба у відсотках зміни від вихідного рівня, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижнів 26 і 52. 	Ефективність	Визначити рівні ІФР-1 та ІГФВР-3 у сироватці крові.	<ul style="list-style-type: none"> Зміна рівня ІФР-1 та індексу СВ ІФР-1 під час різних візитів дослідження. Зміна рівня ІГФВР-3 під час різних візитів дослідження. Частка пацієнтів, які досягли нормальних рівнів ІФР-1 під час дослідження та на момент його завершення (тиждень 26 і 52). 	Безпечність	Оцінити безпеку і переносність соматрогону порівняно з плацебо в дорослих пацієнтів із ДГР	<ul style="list-style-type: none"> Побічні реакції (ПР) і місцева переносність (реакції в місці ін'єкції). Параметри метаболізму глюкози: рівень інсуліну натще, рівень глюкози натще та рівні HbA1c. Імуногенність: виникнення антитіл до MOD-4023 (антитіл до лікарського засобу та нейтралізуючих антитіл). Рівні ІФР-1. Стан інших гормональних осей: гормони щитоподібної залози (T4 вільний, T3 вільний і TTT), рівень кортизолу в ранковій годині. Інші лабораторні показники безпеки, зокрема біохімічний аналіз сироватки крові, ферменти печінки, загальний аналіз крові та аналіз сечі. ЕКГ (бажано у 12 відведень). Офтальмоскопія для виявлення підвищеного внутрішньочерепного тиску.
Тип	Мета	Кінцева точка																				
Первинна																						
Ефективність	Продемонструвати клінічну перевагу соматрогону над плацебо за показником зменшення маси жирової тканини (МЖТ) у дорослих пацієнтів із дефіцитом гормону росту (ДГР)	Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності є зміна МЖТ тулуба в кг, виміряна за допомогою двохперетинної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), від вихідного рівня до тижня 26.																				
Вторинні																						
Ефективність	Визначити ефективність соматрогону порівняно з плацебо за іншими змінами складу тіла (такими як безжирова маса тіла та співвідношення окружності талі до окружності стегон)	<ul style="list-style-type: none"> Зміна загальної МЖТ у кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижня 26 і 52. Зміна безжирової маси тіла в кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижнів 26 і 52. Зміна МЖТ тулуба в кг, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижня 52. Зміна МЖТ тулуба у відсотках зміни від вихідного рівня, виміряної за допомогою DXA, від вихідного рівня до тижнів 26 і 52. 																				
Ефективність	Визначити рівні ІФР-1 та ІГФВР-3 у сироватці крові.	<ul style="list-style-type: none"> Зміна рівня ІФР-1 та індексу СВ ІФР-1 під час різних візитів дослідження. Зміна рівня ІГФВР-3 під час різних візитів дослідження. Частка пацієнтів, які досягли нормальних рівнів ІФР-1 під час дослідження та на момент його завершення (тиждень 26 і 52). 																				
Безпечність	Оцінити безпеку і переносність соматрогону порівняно з плацебо в дорослих пацієнтів із ДГР	<ul style="list-style-type: none"> Побічні реакції (ПР) і місцева переносність (реакції в місці ін'єкції). Параметри метаболізму глюкози: рівень інсуліну натще, рівень глюкози натще та рівні HbA1c. Імуногенність: виникнення антитіл до MOD-4023 (антитіл до лікарського засобу та нейтралізуючих антитіл). Рівні ІФР-1. Стан інших гормональних осей: гормони щитоподібної залози (T4 вільний, T3 вільний і TTT), рівень кортизолу в ранковій годині. Інші лабораторні показники безпеки, зокрема біохімічний аналіз сироватки крові, ферменти печінки, загальний аналіз крові та аналіз сечі. ЕКГ (бажано у 12 відведень). Офтальмоскопія для виявлення підвищеного внутрішньочерепного тиску. 																				
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дизайн дослідження: це було рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження в паралельних групах за участі дорослих пацієнтів із дефіцитом гормону росту (ДГР).</p> <p>Пацієнтів, які відповідали критеріям, було розподілено методом рандомізації до груп застосування соматрогону або плацебо в співвідношенні 2 : 1. Дослідження складалося з трьох періодів лікування.</p> <p>Період лікування 1: 26-тижневий період лікування в подвійному сліпому плацебо-контрольованому режимі.</p> <p>Період лікування 2: 26-тижневий період відкритого продовження дослідження, після якого відбувся період вимивання тривалістю від двох до восьми тижнів. Під час періоду лікування 2 всі пацієнти отримували соматрогон. Пацієнти, які під час періоду лікування 1 отримували плацебо, почали застосовувати початкову дозу, що відповідала їхній статі, віку та естрогеновій терапії, а пацієнти, які отримували соматрогон, продовжували застосовувати ту ж дозу, з якою вони завершили подвійний сліпий плацебо-контрольований період. Ціль цього періоду полягала в збиранні додаткових даних щодо безпеки та ефективності.</p>																					

	<p>Період лікування 3: після періоду вимивання тривалістю від двох до восьми тижнів між періодами лікування 2 та 3 пацієнти, які відповідали критеріям, продовжили застосовувати ту ж дозу соматрогону, яку вони отримували наприкінці відкритого продовження дослідження (періоду лікування 2).</p> <p>Після того, як останній пацієнт завершив період лікування 2 (включно з періодом вимивання від двох до восьми тижнів і візитом 16), базу даних основного дослідження очистили й закрили для аналізу. Загальна тривалість участі пацієнтів у періодах лікування 1 та 2 у цьому дослідженні становила до 60 тижнів. Початково планувалося продовжувати період лікування 3 до реєстрації препарату для отримання додаткових довгострокових даних щодо безпечності соматрогону; щорічно подавалося повідомлення про продовження місцевим незалежним комісіям із питань етики та експертним радам організацій.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Діагноз та основні критерії включення</p> <p>Ключові критерії включення викладено нижче.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти з ДГР згідно з визначенням у Консенсусних настановах із діагностики й лікування дорослих із ДГР 2. • Пацієнти, які застосовують замісну гормональну терапію у зв'язку з дефіцитом інших гормонів гіпоталамо-гіпофізарної осі, повинні були дотримуватись оптимізованої та стабільної схеми лікування (рівні гормонів у межах нормального діапазону на момент скринінгу) упродовж щонайменше трьох місяців до скринінгу. • Рівень інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) під час скринінгу з індексом стандартного відхилення (ICV) ≤ -1 від нормальних діапазонів для віку та статі згідно з даними вимірювання в центральній лабораторії. • Пацієнти, які дотримувалися стабільного режиму харчування та фізичної активності та не планували змінювати харчування або фізичну активність упродовж принаймні 12 місяців. <p>Ключові критерії виключення викладено нижче.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Жінки, які були вагітні або годували груддю (мало минути принаймні шість місяців після пологів або годування груддю). • Ознаки зростання доброякісної внутрішньочерепної пухлини впродовж останніх 12 місяців (що визначається шляхом порівняння попередніх знімків магнітно-резонансної томографії (МРТ) з новими знімками, отриманими не раніше ніж за шість місяців до включення в дослідження для прояснення динаміки зростання).

	<ul style="list-style-type: none"> • Підозрюване або діагностоване наявне злоякісне новоутворення або будь-яке злоякісне новоутворення в анамнезі. Винятками з цього критерію виключення були випадки карциноми шийки матки <i>in situ</i> після резекції та плоскоклітинної або базальноклітинної карциноми шкіри з повним локальним видаленням. Пацієнти з ДГР унаслідок лікування злоякісних внутрішньочерепних новоутворень у дитинстві або в дорослому віці (або пухлин) або лейкозу також могли бути включені в дослідження за умови, що в матеріалах дослідження було добре задокументовано період виживання без рецидивів тривалістю щонайменше п'ять років. • Ознаки внутрішньочерепної гіпертензії під час скринінгу. • Серцева недостатність, клас > 2 за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (New York Heart Association). • Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю під час скринінгового візиту (що визначається за швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв, розрахованою за формулою «за формулою MDRD» [MDRD]). • Акромегалія в анамнезі. • Пацієнти, які, на думку дослідника, мали клінічно значущий або нестабільний медичний або хірургічний стан, який міг завадити безпечній і повній участі в дослідженні. <p>До таких станів могли належати серцево-судинні, периферичні судинні, легеневі, печінкові, ниркові або неврологічні захворювання, визначені за даними анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних аналізів або електрокардіографії (ЕКГ).</p>																
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуване лікування Під час періоду лікування 1 соматрогон або плацебо вводили шляхом п/ш ін'єкції в стегна або живіт один раз на тиждень. Під час періодів лікування 2 та 3 вводили лише соматрогон. Під час періоду лікування 3 пацієнти початково продовжили застосовувати ту ж дозу, яку вони отримували наприкінці періоду лікування 2.</p> <p>Початкову дозу для введення один раз на тиждень зазначено в таблиці S2.</p> <p>Таблиця S2. Стратифікація лікування за статтю і віком</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Стать</th> <th>Вік (роки)</th> <th>Початкова доза соматрогону (мг/тиждень)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Чоловіки</td> <td>≤ 50</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>> 50</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Жінки, які не застосовують естроген перорально (дозволене трансдермальне застосування естрогену)</td> <td>≤ 50</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>> 50</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>Жінки, які застосовують естроген перорально</td> <td>≤ 50</td> <td>4,0</td> </tr> </tbody> </table>	Стать	Вік (роки)	Початкова доза соматрогону (мг/тиждень)	Чоловіки	≤ 50	2,5	> 50	2,0	Жінки, які не застосовують естроген перорально (дозволене трансдермальне застосування естрогену)	≤ 50	3,0	> 50	2,5	Жінки, які застосовують естроген перорально	≤ 50	4,0
Стать	Вік (роки)	Початкова доза соматрогону (мг/тиждень)															
Чоловіки	≤ 50	2,5															
	> 50	2,0															
Жінки, які не застосовують естроген перорально (дозволене трансдермальне застосування естрогену)	≤ 50	3,0															
	> 50	2,5															
Жінки, які застосовують естроген перорально	≤ 50	4,0															

	> 50 3.5
	Початковий об'єм плацебо для введення один раз на тиждень відповідав еквівалентній дозі соматрогону з урахуванням віку, статі та статусу застосування перорального естрогену в концентрації 5, 10 або 20 мг/мл відповідно до стратифікації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності. До оцінок ефективності належали вимірювання складу тіла (маси жирової тканини, кісток і безжирової м'язової маси) за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, клінічне оцінювання рівнів ІФР-1 та білка-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-3), вимірювання окружності талії за допомогою стійкої до розтягування стрічки, оцінювання змін ліпідного профілю за допомогою стандартних вимірювань рівнів ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину, ліпопротеїну (а) (ЛП[а]) і тригліцеридів, а також оцінювання якості життя за допомогою анкети оцінки якості життя в разі дефіциту гормону росту в дорослих.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки. Оцінки безпеки мали ґрунтуватися на змінах порівняно з вихідним рівнем клінічних побічних реакцій (ПР), основних показників життєдіяльності, ЕКГ, даних фізикального обстеження та лабораторних аналізів (загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу метаболізму глюкози, ендокринологічних аналізів, рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1), аналізу імуногенності й аналізу сечі), індексу маси тіла (ІМТ) і даних офтальмоскопії для виявлення підвищеного внутрішньочерепного тиску. Вихідним рівнем для періоду лікування 3 (довгострокового відкритого продовження дослідження) були результати, зібрані під час візиту 15 (на тиждні 52) періоду лікування 2 (відкритого продовження дослідження). Якщо пацієнти не отримували терапію понад 8 тижнів після періоду лікування 2, деякі дані оцінювання збирали під час візиту 16 відкритого продовження дослідження або першого візиту довгострокового відкритого продовження дослідження (візиту 17); у таких випадках ці значення слугували як вихідний рівень.
18. Статистичні методи	Статистичні методи.

	Для представлення результатів було використано описові статистичні дані, а саме розмір вибірки (n), середнє значення та його стандартну похибку (СП), стандартне відхилення, медіану, мінімальне та максимальне значення для безперервних змінних і кількісне й відсоткове значення для категорійних змінних.																																																																																			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні та вихідні характеристики були збалансовані для двох груп лікування та відповідали характеристикам загальної популяції. Загалом у дослідженні брало участь більше чоловіків, ніж жінок. Пацієнти були переважно білої раси та походили з європейського регіону. Середній вік (СП) був подібним у групах соматрогону та плацебо. Пацієнти, які застосовували естроген перорально, частіше зустрічалися в групі соматрогону, ніж у групі плацебо.																																																																																			
20. Результати ефективності	<p>Результати оцінки ефективності. Різниця між групою соматрогону та групою плацебо за зміною маси жирової тканини (МЖТ) тулуба (кг) від вихідного рівня до тижня 26 не була статистично значущою для популяції оцінки ефективності (ПОЕ) (таблиця S3). Обговорення результатів оцінки ефективності наведено в розділі «Висновки».</p> <p>Таблиця S3. Первинний аналіз ефективності: зміна МЖТ тулуба (кг) від вихідного рівня в період лікування 1 — ПОЕ</p> <table border="1" data-bbox="767 1176 1380 1579"> <thead> <tr> <th rowspan="2">МЖТ тулуба (кг)</th> <th colspan="3">Терапія, призначена від час рандомізації</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Соматрогон N = 133</th> <th>Плацебо N = 65</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вихідний рівень (скринінг)</td> <td>N</td> <td>133</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Середнє значення (СП)</td> <td>13,8 (0,4)</td> <td>14,9 (0,5)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>СВ</td> <td>4,2</td> <td>4,4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Медіаннє значення</td> <td>13,4</td> <td>14,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Діапазон</td> <td>5, 24</td> <td>7, 24</td> </tr> <tr> <td>Тижень 26 (візит 10)</td> <td>N</td> <td>126</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Середнє значення (СП)</td> <td>13,4 (0,4)</td> <td>15,3 (0,6)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>СВ</td> <td>4,1</td> <td>4,7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Медіаннє значення</td> <td>13,4</td> <td>14,0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Діапазон</td> <td>5, 23</td> <td>7, 27</td> </tr> <tr> <td>Зміна від вихідного рівня</td> <td>N</td> <td>126</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Середнє значення (СП)</td> <td>-0,3 (0,1)</td> <td>0,1 (0,2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>СВ</td> <td>1,2</td> <td>1,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Медіаннє значення</td> <td>-0,3</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Діапазон</td> <td>-5, 4</td> <td>-7, 5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>МНК (СП)</td> <td>-0,37 (0,11)</td> <td>0,03 (0,20)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Різниця в МНК (СП)</td> <td>-0,40 (0,23)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>95%-НДІ</td> <td>-0,85, 0,05</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>P-значення</td> <td>0,0821</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>МНК і р-значення для порівняння соматрогону й плацебо отримано з використанням змішаної моделі повторних вимірювань. МЖТ тулуба = регіон (США, Європа або Азія) + стать + вік (< 50 або > 50) + час початку ДГР (дитинство або дорослий вік) + терапія + візит + взаємодія лікування та візиту. ДІ — довірчий інтервал; ПОЕ — популяція оцінки ефективності; МЖТ — маса жирової тканини; ДГР — дефіцит гормону росту; МНК — середнє значення за методом найменших квадратів; N — кількість пацієнтів; СВ — стандартнє відхилення; СП — стандартна похибка; США — Сполучені Штати Америки.</p>	МЖТ тулуба (кг)	Терапія, призначена від час рандомізації				Соматрогон N = 133	Плацебо N = 65	Вихідний рівень (скринінг)	N	133	65		Середнє значення (СП)	13,8 (0,4)	14,9 (0,5)		СВ	4,2	4,4		Медіаннє значення	13,4	14,3		Діапазон	5, 24	7, 24	Тижень 26 (візит 10)	N	126	56		Середнє значення (СП)	13,4 (0,4)	15,3 (0,6)		СВ	4,1	4,7		Медіаннє значення	13,4	14,0		Діапазон	5, 23	7, 27	Зміна від вихідного рівня	N	126	56		Середнє значення (СП)	-0,3 (0,1)	0,1 (0,2)		СВ	1,2	1,6		Медіаннє значення	-0,3	0,1		Діапазон	-5, 4	-7, 5		МНК (СП)	-0,37 (0,11)	0,03 (0,20)		Різниця в МНК (СП)	-0,40 (0,23)			95%-НДІ	-0,85, 0,05			P-значення	0,0821	
МЖТ тулуба (кг)	Терапія, призначена від час рандомізації																																																																																			
		Соматрогон N = 133	Плацебо N = 65																																																																																	
Вихідний рівень (скринінг)	N	133	65																																																																																	
	Середнє значення (СП)	13,8 (0,4)	14,9 (0,5)																																																																																	
	СВ	4,2	4,4																																																																																	
	Медіаннє значення	13,4	14,3																																																																																	
	Діапазон	5, 24	7, 24																																																																																	
Тижень 26 (візит 10)	N	126	56																																																																																	
	Середнє значення (СП)	13,4 (0,4)	15,3 (0,6)																																																																																	
	СВ	4,1	4,7																																																																																	
	Медіаннє значення	13,4	14,0																																																																																	
	Діапазон	5, 23	7, 27																																																																																	
Зміна від вихідного рівня	N	126	56																																																																																	
	Середнє значення (СП)	-0,3 (0,1)	0,1 (0,2)																																																																																	
	СВ	1,2	1,6																																																																																	
	Медіаннє значення	-0,3	0,1																																																																																	
	Діапазон	-5, 4	-7, 5																																																																																	
	МНК (СП)	-0,37 (0,11)	0,03 (0,20)																																																																																	
	Різниця в МНК (СП)	-0,40 (0,23)																																																																																		
	95%-НДІ	-0,85, 0,05																																																																																		
	P-значення	0,0821																																																																																		
21. Результати безпеки	<p>Результати оцінки безпечності. Огляд побічних реакцій, що виникли після початку лікування (ПРПЛ) під час періодів лікування 1, 2 та довгострокового відкритого продовження дослідження, наведено в таблиці S4, таблиці S5 і таблиці S6 відповідно.</p> <p>Обговорення результатів оцінки безпечності наведено в розділі «Висновки».</p>																																																																																			

Таблиця S4. Огляд побічних реакцій, що виникли після початку лікування, під час періоду лікування 1 — безпеність

	Соматрогон (N = 133)		Плацебо (N = 65)	
	Пацієнти з ≥ 1 ПР, n (%)	Кількість ПР, n	Пацієнти з ≥ 1 ПР, n (%)	Кількість ПР, n
Усього	85 (63,9)	313	45 (69,2)	160
Ступінь тяжкості				
Легкий	52 (39,1)	Не розраховували	20 (30,8)	Не розраховували
Помірний	31 (23,3)	Не розраховували	20 (30,8)	Не розраховували
Легкий або помірний	Не розраховували	311	Не розраховували	155
Тяжкий	2 (1,5)	2	5 (7,7)	5
СІП	4 (3,0)	5	5 (7,7)	5
Зв'язок із досліджуваным препаратом				
Не пов'язано або зв'язок малоймовірний	Не розраховували	215	Не розраховували	112
Можливо, ймовірно або безсумнівно пов'язано	37 (27,8)	98	15 (23,1)	48

Примітка. Значення «не розраховували» наявні через те, що в загальній зведеній таблиці ПР легкого та помірного ступеня об'єднано, а у зведеній таблиці за системно-органним класом ПР легкого та помірного ступеня розділено.
ПР — побічна реакція; N — кількість пацієнтів у групі лікування; n — кількість пацієнтів, у яких були зареєстровані ПР; СІП — серйозні побічні реакції; СОК — системно-органний клас.

Таблиця S5. Огляд побічних реакцій, що виникли після початку лікування, під час періоду лікування 2 — безпеність

	Терапія, призначена під час рандомізації					
	Соматрогон (N = 133)		Плацебо (N = 65)		Разом (N = 198)	
	Пацієнти з ≥ 1 ПР (%)	Кількість ПР	Пацієнти з ≥ 1 ПР (%)	Кількість ПР	Пацієнти з ≥ 1 ПР (%)	Кількість ПР
Усього	75 (56,4)	224	39 (60,0)	145	114 (57,6)	369
Ступінь тяжкості						
Легкий	46 (34,6)	Не розраховували	22 (33,8)	Не розраховували	68 (34,3)	Не розраховували
Помірний	28 (21,1)	Не розраховували	15 (23,1)	Не розраховували	43 (21,7)	Не розраховували
Легкий або помірний	Не розраховували	221	Не розраховували	143	Не розраховували	364
Тяжкий	1 (0,8)	3	2 (3,1)	2	3 (1,5)	5
СІП	5 (3,8)	5	3 (4,6)	4	8 (4,0)	9
Зв'язок із досліджуваным препаратом						
Не пов'язано або зв'язок малоймовірний	Не розраховували	167	Не розраховували	106	Не розраховували	273
Можливо, ймовірно або безсумнівно пов'язано	22 (16,5)	57	14 (21,5)	39	36 (18,2)	96

Примітка. Значення «не розраховували» наявні через те, що в загальній зведеній таблиці ПР легкого та помірного ступеня об'єднано, а у зведеній таблиці за системно-органним класом ПР легкого та помірного ступеня розділено.
ПР — побічна реакція; N — кількість пацієнтів у групі лікування; n — кількість пацієнтів, у яких були зареєстровані ПР; СІП — серйозні побічні реакції; СОК — системно-органний клас.

Таблиця S6. Огляд побічних реакцій, що виникли після початку лікування, під час довгострокового відкритого продовження дослідження

	Соматрогон (N = 111)		Плацебо (N = 50)		Разом (N = 161)	
	Пацієнти з ≥ 1 ПР (%)	Кількість ПР	Пацієнти з ≥ 1 ПР (%)	Кількість ПР	Пацієнти з ≥ 1 ПР (%)	Кількість ПР
Усього	72 (64,9)	431	30 (60,0)	246	102 (63,4)	677
Ступінь тяжкості						
Легкий	31 (27,9)	Не розраховували	9 (18,0)	Не розраховували	40 (24,8)	Не розраховували
Помірний	34 (30,6)	Не розраховували	16 (32,0)	Не розраховували	50 (31,1)	Не розраховували
Легкий або помірний	72 (64,9)	416	30 (60,0)	241	102 (63,4)	657
Тяжкий	7 (6,3)	15	5 (10,0)	5	12 (7,5)	20
СІП	10 (9,0)	15	8 (16,0)	10	18 (11,2)	25
Зв'язок із досліджуваным препаратом						
Не пов'язано або зв'язок малоймовірний	67 (60,4)	327	27 (54,0)	143	94 (58,4)	470
Можливо, ймовірно або безсумнівно пов'язано	20 (18,0)	104	11 (22,0)	103	31 (19,3)	207

Примітка. Значення «не розраховували» наявні через те, що в загальній зведеній таблиці ПР легкого та помірного ступеня об'єднано, а у зведеній таблиці за системно-органним класом ПР легкого та помірного ступеня розділено.
ПР — побічна реакція; LT-OLE — довгострокове відкрите продовження дослідження; N — кількість пацієнтів; СІП — серйозні побічні реакції; СОК — системно-органний клас.

22. Висновок (заклучення)

Висновки щодо ефективності

- Аналіз первинної кінцевої точки, а саме зниження МЖТ тулуба, не продемонстрував клінічної переваги соматрогону над плацебо від вихідного рівня до тижня 26.

- Ретроспективний аналіз чутливості для первинної кінцевої точки оцінки безпечності, у якому було виключено 2 викиди, продемонстрував статистично значущу різницю між соматрогоном і плацебо. Ця статистично значуща різниця зберігалася навіть після виключення додаткових викидів згідно з методом Тьюкі. Проте ці результати ретроспективного аналізу слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вони були призначені для оцінювання результатів за наявності викидів згідно з іншими аналітичними підходами.
 - Аналізи деяких ключових вторинних кінцевих точок оцінки ефективності (безжирової маси тіла та МЖТ тулуба у відсотках від загальної МЖТ) продемонстрували статистично значущу різницю між соматрогоном і плацебо.
 - Аналізи інших ключових вторинних кінцевих точок оцінки ефективності (зміни загальної МЖТ, зміни МЖТ тулуба у відсотках) не продемонстрували статистично значущої різниці між соматрогоном і плацебо.
 - Нормалізації індексу СВ ІФР-1 було досягнуто (індекс СВ ІФР-1 у межах [-0,5; 1,5] включно) майже в 98 % пацієнтів у групі соматрогону під час періоду лікування 1 порівняно з приблизно 6 % пацієнтів у групі плацебо ($p < 0,0001$), і цей ефект лікування зберігався впродовж усієї тривалості застосування препарату в періодах лікування 1 і 2 в дослідженні. Рівні IGFBR-3 підвищилися разом із рівнями ІФР-1 під час лікування соматрогоном.
 - Результати ретроспективних аналізів кінцевих точок, що стосувалися змін складу тіла (загальної МЖТ, безжирової маси тіла та МЖТ тулуба у відсотках від загальної МЖТ), відповідали результатам попередньо визначених аналізів. Проте ці результати ретроспективних аналізів слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вони були призначені для оцінювання результатів за наявності викидів згідно з іншими аналітичними підходами.
 - Не відзначено помітних змін у додаткових показниках ефективності (таких як якість життя, співвідношення окружності талії до окружності стегон, щільність кісток і ліпідограма).
- Висновки щодо безпечності**
Пацієнти з ДГР у дорослому віці загалом добре переносили застосування соматрогону один раз на тиждень.
- В обох групах лікування в період лікування 1 більшість ПР мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Не спостерігалось дисбалансу за статтю

або віком у розподілі ПРПЛ, ступеня тяжкості реакцій або зв'язку з досліджуваним лікуванням у періоді 1 або періоді 2.

- Під час періодів лікування 1 і 2 не було пов'язаних із терапією серйозних побічних реакцій (СПР).

- Два пацієнти в групі соматрогону та один пацієнт у групі плацебо припинили участь під час періоду лікування 1 через ПР, пов'язані з лікуванням. Під час періоду лікування 2 не було пов'язаних з лікуванням ПР, які призвели до припинення участі.

- Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо місцевої переносимості, метаболізму глюкози або ліпідів і функції щитоподібної залози під час періодів лікування 1 та 2.

Під час довгострокового відкритого продовження дослідження помітного впливу на ці параметри не було.


- Частота вироблення антитіл до лікарського засобу в основному дослідженні становила 8,3 % та 7,1 % наприкінці періодів лікування 1 та 2 відповідно. Нейтралізуючі антитіла до соматрогону було виявлено в одного пацієнта, починаючи зі зразків, зібраних під час тижнів 14–16, і вони зберігалися до кінця періоду 2 та не були пов'язані з сигналами щодо безпечності.

- Під час довгострокового відкритого продовження дослідження більшість ПР були легкого або помірного ступеня тяжкості та не були пов'язані з досліджуваним лікуванням. Більшість СПР не були пов'язані з досліджуваним лікуванням і були розподілені по різним системно-органним класам. Три пацієнти повідомили про три пов'язані з лікуванням СПР (геміанопсію, синдром Кушинга гіпофізарного походження та гемангіому).

- Два пацієнти припинили участь в дослідженні через пов'язані з лікуванням ПР під час довгострокового відкритого продовження дослідження.

- Під час основного дослідження випадків смерті зареєстровано не було; під час довгострокового відкритого продовження дослідження було зареєстровано один випадок смерті (від інфаркту міокарду), який вважали не пов'язаним із досліджуваним лікуванням і процедурами дослідження.

- Не відзначалося помітного впливу на основні показники життєдіяльності, ЕКГ, дані фізикального обстеження та результати офтальмоскопії впродовж усього дослідження,

	причому деякі пацієнти отримували соматрогон до чотирьох років.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 DocuSigned by: 1A2252AF904E4A4
	(підпис)
	Тетяна Ільченко (П.І.Б.)

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 дослідження № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так 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	Відкрите рандомізоване багатоцентрове дослідження фази 3 тривалістю 12 місяців з оцінки ефективності та безпеки застосування препарату MOD-4023 один раз на тиждень порівняно зі щоденною терапією Генотропіном® у дітей у препубертатному віці з дефіцитом гормону росту. CP-4-006 (C0311009) Дата звіту: 23 вересня 2020 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 19 квітня 2017 р. по 23 серпня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	У цьому дослідженні брали участь загалом 84 дослідницьких центри, в яких було рандомізовано 228 пацієнтів.
9. Кількість досліджуваних	запланована: фактична: 228
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ціль Первинна Ефективність Продемонструвати, що річна швидкість росту (ШР) (за 12 місяців) при введенні соматрогону один раз на тиждень не нижча за річну швидкість росту при щоденному введенні препарату Генотропін у дітей з ДГР. Вторинні

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпечність і переносимість введення соматрогону один раз на тиждень. • Продемонструвати успішну роботу (виконання одноразової ін'єкції) попередньо наповненої багатодозової одноразової шприц-ручки з соматрогоном для використання одним пацієнтом (ручки). • Оцінити відгуки пацієнтів і спостерігачів щодо зручності використання пристрою для введення соматрогону. • Підтвердити належну роботу пристроїв, повернених для оцінювання. 															
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дизайн дослідження: у цьому 12-місячному відкритому багатодозовому рандомізованому дослідженні в паралельних групах з активним контролем порівнювали ефективність і безпечність застосування соматрогону один раз на тиждень і застосування гормону росту один раз на день у дітей препубертатного віку з дефіцитом гормону росту (ДГР). Після скринінгового періоду тривалістю до 12 тижнів пацієнтів, які відповідали критеріям, рандомізували (зі стратифікацією за регіоном, максимальними рівнями гормону росту на момент скринінгу та хронологічним віком) у співвідношенні 1 : 1 для щотижневого підшкірного (п/ш) введення соматрогону (досліджуваного препарату в дозі 0,66 мг/кг/тиждень) або щоденного п/ш введення препарату Генотропін (препарату порівняння в дозі 0,034 мг/кг/добу) упродовж 12 місяців (основне дослідження). Пацієнтам, які відповідали критеріям та успішно завершили 12-місячне основне дослідження, дозволяли взяти участь у довгостроковому відкритому продовженні дослідження з однією групою, яка отримувала терапію соматрогоном.</p>															
12. Основні критерії включення	<p>У це дослідження набирали дітей препубертатного віку (хлопчиків 3–11 років, дівчат 3–10 років) з діагностованим ДГР, які раніше не застосовували жодної терапії рекомбінантним людським гормоном росту, мали порушення росту та швидкості росту і мали вихідний рівень інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) щонайменше на 1 стандартне відхилення (СВ) нижчий за середній рівень ІФР-1, стандартизований для віку й статі (індекс СВ ІФР-1 ≤ -1).</p>															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Соматрогон надавали у формі розчину для ін'єкцій, що містить 20 або 50 мг/мл соматрогону, у попередньо наповненій багатодозовій одноразовій шприц-ручці для використання одним пацієнтом (далі — <i>попередньо наповнена багатодозова шприц-ручка соматрогону</i>). Генотропін надавали в попередньо наповнених картриджах для введення за допомогою пристрою-ручки Генотропін.</p> <table border="1" data-bbox="608 1742 1422 1995"> <thead> <tr> <th>Опис досліджуваного препарату</th> <th>Номер партії постачальника</th> <th>Номер партії компанії Пфайзер</th> <th>Дозування/вміст діючої речовини</th> <th>Лікарська форма</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Соматрогон</td> <td>R40666</td> <td>НЗ</td> <td>20 мг/мл</td> <td>Одноразова ручка</td> </tr> <tr> <td>Соматрогон</td> <td>R40667; W03522; W96066; X35718; W47488</td> <td>НЗ</td> <td>50 мг/мл</td> <td>Одноразова ручка</td> </tr> </tbody> </table>	Опис досліджуваного препарату	Номер партії постачальника	Номер партії компанії Пфайзер	Дозування/вміст діючої речовини	Лікарська форма	Соматрогон	R40666	НЗ	20 мг/мл	Одноразова ручка	Соматрогон	R40667; W03522; W96066; X35718; W47488	НЗ	50 мг/мл	Одноразова ручка
Опис досліджуваного препарату	Номер партії постачальника	Номер партії компанії Пфайзер	Дозування/вміст діючої речовини	Лікарська форма												
Соматрогон	R40666	НЗ	20 мг/мл	Одноразова ручка												
Соматрогон	R40667; W03522; W96066; X35718; W47488	НЗ	50 мг/мл	Одноразова ручка												

	Генотропін	N70865	H3	5 мг/мл	Пристрій-ручка										
	Генотропін	N49854; R77612; T05308; L20944; T61077; S14295	H3	12 мг/мл	Пристрій-ручка										
	Генотропін	S83748; T68972; S14291;	H3	5,3 мг/мл	Пристрій-ручка										
	Генотропін	N92320;	H3	5 мг/мл	Картридж										
	Генотропін	S67994; R77762; T45503	H3	5,3 мг/мл	Картридж										
	Генотропін	M92134; N92323; W22433; S98866; S51014; R34811	H3	12 мг/мл	Картридж										
	Генотропін	S40273; S98988; T81522; S44655	H3	12 мг/мл	Одноразова ручка										
	H3 — не застосовуєт														
	Соматрогон вводили шляхом п/ш ін'єкції один раз на тиждень, бажано вранці, за допомогою пристрою для введення (шприца-ручки) у плече, сідниці, стегна або живіт. Місця введення треба було послідовно чергувати (ліве плече, праве плече, ліва сідниця, права сідниця, ліве стегно, праве стегно, ліва частина живота й права частина живота) так, щоб використовувати те саме місце введення лише після того, як було по чергово використано всі інші місця введення. Початкова доза для введення один раз на тиждень становила 0,66 мг/кг/тиждень.														
	Препарат Генотропін вводили шляхом п/ш ін'єкції ввечері або перед сном один раз на день за допомогою пристрою для введення (ручки Генотропін) у плече, сідниці, стегна або живіт. Місця введення треба було послідовно чергувати (ліве плече, праве плече, ліва сідниця, права сідниця, ліве стегно, праве стегно, ліва частина живота й права частина живота), використовуючи те саме місце введення лише після того, як було по чергово використано всі інші місця введення. Початкова схема дозування препарату Генотропін становила 0,034 мг/кг/добу (або 0,24 мг/кг/тиждень, розділені порівну на 7 ін'єкцій упродовж тижня).														
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Генотропін (препарат порівняння, 0,034 мг/кг/добу) упродовж 12 місяців (основне дослідження)														
15. Супутня терапія															
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності: <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Тип</td> <td style="text-align: center;">Кінцева точка</td> </tr> <tr> <td>Перинна</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ефективність</td> <td>Річна ППР у см/рік тіла 12 місяців лікування</td> </tr> <tr> <td>Вторинні</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ефективність</td> <td>Аутологічні кішкові точки оцінки ефективності</td> </tr> </table>					Тип	Кінцева точка	Перинна		Ефективність	Річна ППР у см/рік тіла 12 місяців лікування	Вторинні		Ефективність	Аутологічні кішкові точки оцінки ефективності
Тип	Кінцева точка														
Перинна															
Ефективність	Річна ППР у см/рік тіла 12 місяців лікування														
Вторинні															
Ефективність	Аутологічні кішкові точки оцінки ефективності														

	<ul style="list-style-type: none"> Річно ІПР після 6 місяців лікування Зміна індексу СВ росту за 6 і 12 місяців порівняно з попереднім рівнем. Зміна кісткового дозрівання після завершення 12 місяців порівняно з кістковим віком на момент скринінгу (що розраховується як кістковий вік/хронологічний вік) <p><u>Кінцеві точки оцінки біохімічних маркерів</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Абсолютні рівні ІФР-1 та індекс СВ ІФР-1 у день 4 (-1) після введення соматрогону під час різних візитів дослідження Рівні ІГФВР-3 та індекс СВ ІГФВР-3 у день 4 (-1) після введення соматрогону під час різних візитів дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінки безпечності. Оцінки безпечності ґрунтувалися на клінічних побічних реакціях (ПР), основних показниках життєдіяльності, електрокардіограм (ЕКГ), фізикального обстеження та лабораторних аналізів (загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу метаболізму глюкози, ендокринологічних аналізів, рівнів ІФР-1, аналізу імуногенності та аналізу сечі), а також даних офтальмоскопії для виявлення підвищеного внутрішньочерепного тиску.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинний аналіз ефективності. Аналіз первинної кінцевої точки виконали за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA) із застосуванням методу множинної підстановки, за якого дані вважаються пропущеними невинно (MNAR) і виконується підстановка пропущених результатів. Підстановку пропусків виконували за групами лікування. Модель підстановки пропусків містила класифікаційні терміни для лікування, вікової групи, статі, максимальних рівнів гормону росту та регіону, а вихідний індекс стандартного відхилення (СВ) зросту було включено як коваріату. Для первинної кінцевої точки, тобто річної швидкості росту, підставлене значення в групі соматрогону було зменшене на 1,8 см/рік, що було запасом не меншої ефективності для уникнення підстановки до спільного середнього значення. Потім було виведено довірчий інтервал (ДІ) для різниці середніх значень між 2 видами лікування на основі моделі ANCOVA з класифікаційними термінами та вихідними значеннями індексу СВ росту.</p> <ul style="list-style-type: none"> Висновок про не меншу ефективність щотижневого застосування соматрогону порівняно зі щоденним застосуванням препарату Генотропін робили, якщо нижня межа двостороннього 95%-го довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх значень між видами лікування (соматрогону та препарату Генотропін) становила $\geq -1,8$ см/рік. Коли виконувалася первинна кінцева точка не меншої ефективності соматрогону порівняно з препаратом Генотропін, проводилося оцінювання переваги соматрогону над препаратом Генотропін за 12 місяців. Перевага досягалася, якщо нижня межа двостороннього 95%-го ДІ для середньої різниці швидкості росту між соматрогоном і препаратом Генотропін становила ≥ 0 см/рік. Повідомлялися описові статистичні дані для спостережуваних значень річної швидкості росту і зміни річної швидкості росту від вихідного рівня за 12 місяців. Статистичні дані на основі моделі ANCOVA повідомлялися за віковою групою, статтю та максимальними рівнями гормону росту.

	<ul style="list-style-type: none"> • Первинний аналіз ефективності на основі моделі ANCOVA повторили, використовуючи вибірку пацієнтів, які пройшли лікування з дотриманням протоколу (Per Protocol Set, PPS). Проте для оцінки надійності результату аналізу первинної кінцевої точки первинний аналіз на основі моделі ANCOVA повторили в аналізах чутливості, використовуючи модель ANCOVA або з іншим методом обробки даних із пропусками, або з іншою вибіркою для аналізу, а саме: <ul style="list-style-type: none"> • множинна підстановка методом MNAR/монотонних відсутніх даних — повна вибірка для аналізу (чутливість); • множинна підстановка методом MNAR/повністю умовної специфікації (FCS) — вибірка PPS (чутливість); • множинна підстановка методом MNAR/монотонних відсутніх даних — вибірка PPS (чутливість); • спостережувані дані (без заповнення пропусків) — повна вибірка для аналізу (чутливість); • метод перенесення вперед останнього значення зросту — повна вибірка для аналізу (чутливість). Для вторинних аналізів ефективності модель ANCOVA, подібна до моделі для аналізу первинної кінцевої точки, була використана для аналізу річної швидкості росту за 6 місяців, зміни індексу СВ росту за 6 місяців і зміни індексу СВ росту за 12 місяців. • Було наведено оцінки за методом найменших квадратів для обох препаратів та 95%-й ДІ для різниці між препаратами. • Було представлено описові статистичні дані (зокрема одноваріантний 95%-й ДІ) для спостережуваного кісткового дозрівання та зміни від вихідного рівня за 12 місяців. • Було представлено описові статистичні дані для спостережуваних значень і зміни від вихідного рівня для всіх біохімічних кінцевих точок під час кожного візиту. Кількість і відсоток пацієнтів з індексом СВ ІФР-1 > 2 підсумували за візитом і часом після оцінок вихідного рівня. • Результати застосування інструмента оцінки спостерігача (Observer Assessment Tool, OAT) та інструмента оцінки учасника (Participant Assessment Tool, PAT) (тільки для Сполучених Штатів Америки (США)) підсумували з використанням описової статистики. • Кількість і відсоток успішних спроб введення за PAT та OAT підсумували загалом. • Кількість і відсоток успішних спроб введення за PAT та OAT також підсумували за віковою групою, статтю і расою. • Кількість і відсоток спроб, необхідних для досягнення успіху, підсумували для PAT та OAT. • Якщо пацієнт робив кілька спроб до успішного виконання ін'єкції через проблему з ручкою (наприклад, ручка не працювала; пацієнту не вдалося виконати якусь дію), у розрахунок кількості спроб, яка знадобилася, додавали лише спробу виконання ін'єкції першою ручкою. • Додатково було підсумовано загальний показник успішних спроб ін'єкції. Показник успішних спроб ін'єкції визначали як кількість і відсоток успішних ін'єкцій від кількості потрібних
--	--

	ін'єкцій, коли пацієнт відповідав критеріям успішного введення для оцінки РАТ під час кожного з 6 послідовних щотижневих введень.																																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Розподіл пацієнтів і демографічні дані.</p> <p>Загалом скринінг пройшли 536 пацієнтів. З 228 пацієнтів, яких було рандомізовано, 4 пацієнти (3 в групі соматрогону; 1 у групі препарату Генотропін) не отримали досліджуваний препарат (3 виведені з дослідження батьками чи опікунами, з одним утрачений зв'язок на етапі скринінгу). Отже, 224 пацієнти були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату; 2 з цих пацієнтів припинили участь під час проведення основного дослідження. Кількість пацієнтів, які завершили 12-місячне основне дослідження та перейшли у відкрите продовження дослідження, була збалансованою в обох групах лікування. Вибірка для аналізу безпечності та повна вибірка для аналізу складалася з 224 пацієнтів, яких було рандомізовано та які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Вибірка пацієнтів, які пройшли лікування з дотриманням протоколу (PPS), складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату та не мали значних відхилень від протоколу (213 пацієнтів).</p> <p><small>Таблиця S4. Зведені дані щодо подій розподілу пацієнтів у дослідженні соматрогону за протоколом CP-4-006 (C0311009), вибірка для аналізу безпечності</small></p> <table border="1" data-bbox="630 974 1294 1272"> <thead> <tr> <th></th> <th>Соматрогон (N = 109)</th> <th>Генотропін (N = 115)</th> <th>Загальна кількість (N = 224)</th> </tr> <tr> <th>Кількість (%) пацієнтів</th> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Припинив участь</td> <td>1 (0,9)</td> <td>1 (0,9)</td> <td>2 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Побічна реакція</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>Смерть</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Утрата зв'язку для подальшого спостереження</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Виведення з дослідження за ініціативою батьків/опікунів або пацієнта</td> <td>0</td> <td>1 (0,9)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>Інше (зазначити)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Завершив, переведений до відкритого продовження дослідження</td> <td>104 (95,4)</td> <td>108 (93,9)</td> <td>212 (94,6)</td> </tr> <tr> <td>Завершив, не переведений до відкритого продовження дослідження</td> <td>4 (3,7)</td> <td>6 (5,2)</td> <td>10 (4,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PEIZER. Створення SDTM: 13 лютого 2020 р. (10:46) Висхідні дані: таблиця 16.2.1.3 Файл виводу: /c0311009/C0311009_CSR/adds_s001 Дата створення: 18 червня 2020 р. (16:23) Таблиця 14.1.1.2 призначена для службового використання в компанії Pfizer</small></p> <p>Демографічні та інші характеристики на вихідному рівні були збалансовані в обох групах лікування. Середній вік становив 7,87 року; вік 40,2 % пацієнтів був у діапазоні > 3 і ≤ 7 років. Більшість (74,6 %) пацієнтів належали до білої раси та мали середнє значення індексу СВ зросту -2,86.</p>		Соматрогон (N = 109)	Генотропін (N = 115)	Загальна кількість (N = 224)	Кількість (%) пацієнтів	n (%)	n (%)	n (%)	Припинив участь	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)	Побічна реакція	1 (0,9)	0	1 (0,4)	Смерть	0	0	0	Утрата зв'язку для подальшого спостереження	0	0	0	Виведення з дослідження за ініціативою батьків/опікунів або пацієнта	0	1 (0,9)	1 (0,4)	Інше (зазначити)	0	0	0	Завершив, переведений до відкритого продовження дослідження	104 (95,4)	108 (93,9)	212 (94,6)	Завершив, не переведений до відкритого продовження дослідження	4 (3,7)	6 (5,2)	10 (4,5)
	Соматрогон (N = 109)	Генотропін (N = 115)	Загальна кількість (N = 224)																																						
Кількість (%) пацієнтів	n (%)	n (%)	n (%)																																						
Припинив участь	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)																																						
Побічна реакція	1 (0,9)	0	1 (0,4)																																						
Смерть	0	0	0																																						
Утрата зв'язку для подальшого спостереження	0	0	0																																						
Виведення з дослідження за ініціативою батьків/опікунів або пацієнта	0	1 (0,9)	1 (0,4)																																						
Інше (зазначити)	0	0	0																																						
Завершив, переведений до відкритого продовження дослідження	104 (95,4)	108 (93,9)	212 (94,6)																																						
Завершив, не переведений до відкритого продовження дослідження	4 (3,7)	6 (5,2)	10 (4,5)																																						
20. Результати ефективності	<p>Результати оцінювання вторинних кінцевих точок (ауксологічних і клінічних):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня річна швидкість росту за 6 місяців у групі соматрогону була порівнюваною з показником у групі препарату Генотропін (середні значення за методом найменших квадратів (МНК) становили 10,59 та 10,04 см/рік відповідно) з різницею середніх значень МНК між видами лікування і 95%-м ДІ 0,55 [-0,13; 1,23]. • Спостерігалось подібне поліпшення середньої зміни індексу СВ зросту від вихідного рівня до 6 місяців для груп застосування соматрогону та препарату Генотропін (різниця 																																								

	<p>середніх значень МНК між видами лікування і 95%-й ДІ: 0,06 [-0,01; 0,13]).</p> <p>Відзначено подібне поліпшення середньої зміни індексу СВ зросту від вихідного рівня до 12 місяців для груп застосування соматрогону та препарату Генотропін (різниця середніх значень МНК між видами лікування і 95%-й ДІ: 0,05 [-0,06; 0,16]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Збільшення кісткового віку не перевищувало збільшення хронологічного віку; середнє кісткове дозрівання (що визначалося як відношення кісткового віку до хронологічного віку) за 12 місяців становило менше 1,0 в обох групах лікування (середнє значення [СВ]: 0,72 [0,17] для соматрогону й препарату Генотропін). Середні зміни кісткового дозрівання від вихідного рівня до 12 місяців були подібними в обох групах лікування (середнє значення [СВ]: 0,05 [0,09] та 0,06 [0,10] для соматрогону та препарату Генотропін відповідно). <p>Вторинні кінцеві точки оцінки біохімічних маркерів:</p> <p>Рівень ІФР-1 та індекс СВ ІФР-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середні абсолютні рівні ІФР-1 у сироватці крові були вищими порівняно з вихідним рівнем під час усіх візитів після вихідного рівня в обох групах лікування. • Середні значення індексу СВ ІФР-1 у групі соматрогону наближалися до 0 вже за 1 місяць після вихідного рівня (0,00) і лишалися вище 0 до 12 місяців (індекс СВ 0,65 за 12 місяців). • Середні значення індексу СВ ІФР-1 у групі препарату Генотропін залишалися близькими до 0 під час усіх подальших візитів після вихідного рівня та були в діапазоні від -0,69 до -0,16 СВ. <p>Рівень IGFBP-3 та індекс СВ IGFBP-3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середні рівні IGFBP-3 у сироватці крові загалом були вищими після застосування препаратів під час усіх візитів дослідження в обох групах лікування. • Середні значення індексу СВ IGFBP-3 після застосування препарату в групі соматрогону наблизилися до 0 за 1 місяць після вихідного рівня та залишалися близькими до 0 (у діапазоні від -0,27 до -0,02 СВ) упродовж 12 місяців. • Середні значення індексу СВ IGFBP-3 після застосування препарату в групі препарату Генотропін досягли значень у діапазоні від -0,84 до -0,53 СВ під час усіх візитів після вихідного рівня.
21. Результати безпеки	<p>Загальна частота пацієнтів із побічними реакціями, що виникли після початку лікування (ПРПЛ) з будь-якої причини, була збалансованою в обох групах лікування, але кількість ПРПТ була вищою в групі соматрогону (таблиця S6).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Більшість зареєстрованих ПРПТ були легкого чи помірного ступеня тяжкості. Частка пацієнтів із важкими ПРПТ була подібною в обох групах. • Частота виникнення серйозних побічних реакцій (СПР) була низькою і зрівняною в обох групах лікування. • Лише 1 пацієнт із групи соматрогону остаточно припинив участь у дослідженні через ПР.

- Частота пацієнтів, які тимчасово припиняли застосування препарату дослідження, була низькою і подібною в групах застосування соматрогону та препарату Генотропін.
- Про ПРПТ, які призвели до зниження дози препарату дослідження, не повідомлялося.
- Серед пацієнтів, які взяли участь у цьому дослідженні, не було летальних випадків.
- Частота СПР, що виникли після початку лікування, була низькою і подібною в обох групах лікування.

Таблиця S6. Побічні реакції, що виникли після початку лікування (з будь-якої причини), у дослідженні соматрогону за протоколом CP-4-006 (C0311009), вибірка для аналізу безпеки

	Соматрог он	Генотроп ін	Загальн а кількіст ь n (%)
Кількість (%) пацієнтів	n (%)	n (%)	n (%)
Пацієнти, які піддавалися оцінюванню на побічні реакції	109	115	224
Кількість побічних реакцій	868	570	1438
Пацієнти з побічними реакціями	95 (87,2)	97 (84,3)	192 (85,7)
Пацієнти з серйозними побічними реакціями	3 (2,8)	2 (1,7)	5 (2,2)
Пацієнти з тяжкими побічними реакціями	9 (8,3)	6 (5,2)	15 (6,7)
Пацієнти, які припинили участь у дослідженні через побічні реакції ¹	1 (0,9)	0	1 (0,4)
Пацієнти, які припинили застосування препарату дослідження через ПР і продовжили участь у дослідженні ²	0	0	0
Пацієнти, яким було зменшено дозу або які тимчасово припинили застосування препарату через побічні реакції	3 (2,8)	2 (1,7)	5 (2,2)

Кількість побічних реакцій зазначено з урахуванням усіх реакцій включно з випадками, коли в пацієнтів була однакова реакція.

¹ ПР рахували лише один раз для уникнення дублювання через декартів добуток множини ПР і дані про експозицію. Пацієнтів рахували лише один раз на кожну групу лікування в кожному рядку за винятком кількості побічних реакцій.

Серйозні побічні реакції зазначено згідно з оцінкою дослідника.

² Пацієнти, для яких є запис про ПР із зазначенням, що ПР спричинила вихід пацієнта з дослідження.

³ Пацієнти, для яких є запис про ПР із зазначенням, що заходом, який було вжито щодо досліджуваного лікування, було припинення застосування препарату, але ПР не спричинила вихід пацієнта з дослідження.

Застосовано кодовий словник MedDRA22.

КОНФІДЕНЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ КОМПАНІЇ PFIZER. Створення SDTM: 13 лютого 2020 р. (10:46) Вихідні дані таблиці 16.2.7.1 Файл виводу: /c0311009/C0311009_CSR/adae s010 Дата створення: 24 червня 2020 р. (09:22)

Таблиця 14.3.1.1 призначена для службового використання в компанії Pfizer.

- Кількість пацієнтів, у яких була принаймні 1 ПР у вигляді реакції в місці ін'єкції (клас систем органів «Загальні розлади та реакції в місці введення»), становила 43,1 % серед пацієнтів у групі соматрогону та 25,2 % серед пацієнтів у групі препарату Генотропін.
- Біль у місці введення був найчастішим переважним терміном (ПТ), що повідомлявся для обох груп лікування, але цей показник був вищий у групі соматрогону (39,4 % для соматрогону та 25,2 % для препарату Генотропін).
- Більшість пацієнтів повідомляли про біль у місці введення від легкого до помірного ступеня, і частота цих реакцій загалом зменшувалася з часом.
- Загалом у 29 пацієнтів був індекс СВ ІФР-1 > 2 у якийсь момент часу протягом основного дослідження (у 26 пацієнтів у групі соматрогону та в 3 пацієнтів у групі препарату Генотропін).
- З 26 пацієнтів у групі соматрогону, у яких принаймні 1 раз відзначався підвищений індекс СВ ІФР-1 > 2 упродовж основного дослідження, у 14 пацієнтів були стійкі рівні ІФР-1 > 2 ІСВ (тобто 2 послідовні результати вимірювання індексу СВ > 2) і 12 пацієнтам було зменшено дозу.
- Між групами лікування не спостерігалось клінічно значущих відмінностей щодо показників метаболізму глюкози, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, функції щитоподібної залози, ліпідних профілів і аналізу сечі.


	<ul style="list-style-type: none"> • У жодного пацієнта в жодній з груп лікування значення функціональних проб печінки не відповідали критеріям закону Хая. • Зміни в оцінці основних показників життєдіяльності були подібними в групах застосування соматрогону і препарату Генотропін. • В обох групах лікування були подібні середні значення вихідного рівня і середні зміни від вихідного рівня для всіх параметрів ЕКГ. • У результатах фізикального обстеження послідовної закономірності не спостерігалось. • У жодного з 7 пацієнтів, яким виконали офтальмоскопію, не було ознак внутрішньочерепної гіпертензії. • У жодного з 15 пацієнтів, які мали результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), не було діагностовано аденому гіпофіза або будь-яку іншу внутрішньочерепну пухлину. • 84 зі 109 пацієнтів у групі соматрогону мали позитивний результат аналізу на антитіла до лікарського засобу в якийсь момент часу впродовж 12-місячного періоду лікування. • У двох пацієнтів був позитивний результат аналізу на нейтралізуючі антитіла. Частота 3 позитивних результатів аналізу на нейтралізуючі антитіла серед 397 зразків у групі соматрогону, які оцінили на активність нейтралізуючих антитіл, була в межах діапазону хибнопозитивних результатів для цього аналізу; точку відтинання було встановлено так, щоб дозволити 1 % хибнопозитивних результатів. • 18 зі 115 пацієнтів у групі препарату Генотропін мали позитивний результат аналізу на антитіла до лікарського засобу в якийсь момент часу впродовж 12-місячного періоду лікування. • У жодного з 18 пацієнтів, які мали позитивний результат аналізу на антитіла до лікарського засобу, не було позитивного результату аналізу на нейтралізуючі антитіла.
22. Висновок (заключення)	<p>ЕФЕКТИВНІСТЬ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Це дослідження досягло первинної цілі оцінки ефективності. Соматрогон, який вводили один раз на тиждень, був не менш ефективний, ніж препарат Генотропін, який вводили один раз на добу, що вимірювалося за середньою річною швидкістю росту після 12 місяців лікування дітей препубертатного віку з ДГР. • Результати додаткових аналізів чутливості щодо річної швидкості росту за 12 місяців загалом відповідали результатам первинного аналізу. • Результати аналізів у підгрупах загалом відповідали загальним результатам аналізів первинної кінцевої точки оцінки ефективності. • Середня річна швидкість росту за 6 місяців у групі соматрогону була зіставною з показником у групі препарату Генотропін. • Середні зміни індексу СВ росту були порівнюваними в обох групах лікування. Пацієнти в обох групах лікування

продемонстрували подібні поліпшення показника середньої зміни індексу СВ росту від вихідного рівня до 6 та 12 місяців.

- Обидві групи лікування продемонстрували подібні зміни значень кісткового дозрівання через 12 місяців, що свідчить про те, що кістковий вік не збільшився невідповідно до хронологічного віку.
- Середні абсолютні рівні ІФР-1 у сироватці крові збільшилися в обох групах лікування. У пацієнтів у групі лікування соматрогоном відбувся перехід від від'ємних до додатних значень індексу СВ ІФР-1 упродовж 12-місячного періоду лікування. Значення індексу СВ ІФР-1 у групі препарату Генотропін наблизилися до 0 під час усіх візитів після вихідного рівня. Подібні спостереження відзначалися для середніх рівнів IGFBP-3 у сироватці крові. Значення індексу СВ IGFBP-3 залишалися близькими до 0 СВ в обох групах лікування.
- У цьому дослідженні було продемонстровано успішну роботу попередньо наповненого шприца-ручки з соматрогоном.
- Загалом більшість (90,7 %) ін'єкцій, зареєстрованих за допомогою РАТ, відповідали критеріям успішної ін'єкції. Усі ін'єкції, зареєстровані за допомогою ОАТ, відповідали критеріям успішної ін'єкції.
- Більшість неуспішних ін'єкцій, зареєстрованих за допомогою РАТ, були описані як невелика кількість лікарського засобу на голці або на місці введення після ін'єкції, і жодна з них не призвела до повторних спроб виконання ін'єкції за допомогою другої ручки в той самий день введення.
- Під час візуального огляду повернених зразків попередньо наповнених ручок не виявлено жодних недоліків чи явних механічних дефектів. Механічну працездатність повернених попередньо наповнених шприців-ручок із залишком набраної дози було підтверджено шляхом успішного випорскування залишків соматрогону за допомогою звичайних дій з використання попередньо наповненого шприца-ручки.

БЕЗПЕЧНІСТЬ

- У цьому дослідженні діти препубертатного віку з ДГР загалом добре переносили введення соматрогону один раз на тиждень.
- Частота пацієнтів із ПРПЛ із будь-якої причини була порівнюваною в обох групах лікування, і більшість ПРПЛ мали ступінь тяжкості від легкого до помірного.
- Лише 1 пацієнт у групі соматрогону остаточно припинив участь у дослідженні через ПР.
- Під час дослідження летальних випадків не було.
- Частота виникнення СПР була низькою і в групі соматрогону, і в групі препарату Генотропін, і жодна з СПР не була оцінена дослідником як пов'язана з досліджуваним лікуванням.

	<ul style="list-style-type: none"> • Частота пацієнтів, у яких була принаймні 1 реакція в місці ін'єкції, була вищою в групі соматрогону порівняно з групою препарату Генотропін. • Біль у місці ін'єкції був найчастішою реакцією в місці ін'єкції, про яку повідомлялося в обох групах лікування. Проте більшість реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості, та їхня частота загалом зменшувалася з часом. • Загалом у 26 пацієнтів у групі соматрогону принаймні 1 раз відзначалося значення індексу СВ ІФР-1 понад 2, причому 12 пацієнтам довелося зменшити дозу, а у 23 пацієнтів брали зразки протягом 3 днів після введення препарату. Зразки, зібрані в день 2 або день 3 після введення препарату, відповідають максимальним рівням індексу СВ ІФР-1, а не середнім рівням. • Між групами лікування не спостерігалось клінічно значущих відмінностей щодо показників метаболізму глюкози, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, функції щитоподібної залози, ліпідних профілів і аналізу сечі. • 84 зі 109 пацієнтів у групі соматрогону мали позитивний результат аналізу на антитіла до лікарського засобу в якийсь момент часу впродовж 12-місячного періоду лікування. • У двох пацієнтів у групі соматрогону був позитивний результат аналізу на нейтралізуючі антитіла (в одного за 6 місяців і в обох пацієнтів за 12 місяців); частота 3 позитивних результатів аналізу на нейтралізуючі антитіла серед 397 зразків у групі соматрогону, які оцінили на активність нейтралізуючих антитіл, була в межах діапазону хибнопозитивних результатів для цього аналізу. У жодного з цих пацієнтів не було гіперчутливості або реакцій у місці ін'єкції. • 18 зі 115 пацієнтів у групі препарату Генотропін мали позитивний результат аналізу на антитіла до лікарського засобу в якийсь момент часу впродовж 12-місячного періоду лікування. У жодного з 18 пацієнтів, які мали позитивний результат аналізу на антитіла до препарату, не було позитивного результату аналізу на нейтралізуючі антитіла. • У цьому дослідженні не було виявлено підтверджених випадків, що відповідали закону Хая. • У жодній з груп лікування не було клінічно значущих змін параметрів ЕКГ. • У результатах фізикального обстеження послідовної закономірності не спостерігалось. • У пацієнтів, яким виконали офтальмоскопію, не спостерігалось ознак внутрішньочерепної гіпертензії.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  <p>DocuSigned by: 1A2252AF904E4A4...</p> </div> <p>(підпис) Тетяна Ільченко</p> <hr/> <p>(П.І.Б.)</p>

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)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах з одноразовим введенням досліджуваного препарату для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки трьох доз препарату гормону росту людини довготривалої дії (MOD-4023) у здорових японських добровольців та здорових добровольців європеоїдної раси CP-4-007 Поправка 1, 09 липня 2017 р.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з січня 2015 р. по березень 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	WCCT Global, Cypress, California (CA), Сполучені Штати Америки (США)
9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 фактична: 42
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього дослідження: - оцінка безпеки, переносимості та імуногенності препарату MOD-4023 у здорових японських добровольців

	<p>та здорових добровольців європейської раси після одноразового підшкірного (п/ш) введення; - оцінка фармакокінетики (ФК) препарату MOD-4023 у здорових японських учасників та здорових учасників європейської раси після одноразового п/ш введення. Вторинна ціль Оцінка фармакодинамічної (ФД) відповіді (рівні інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) і білка 3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 (IGFBP-3)) на застосування препарату MOD-4023 у здорових японських учасників та здорових учасників європейської раси після одноразового п/ш введення.</p>																																					
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження — рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази I з одноразовим введенням досліджуваного препарату в трьох дозах за участю здорових японських добровольців та здорових добровольців європейської раси. Після 4 тижнів скринінгу учасників чоловічої статі, які відповідали критеріям включення, було стратифіковано за етнічною приналежністю та рандомізовано в одну з шести груп таким чином:</p> <table border="1" data-bbox="673 913 1442 1182"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Група</th> <th rowspan="2">Лікування</th> <th rowspan="2">Об'єм дози</th> <th colspan="2">Кількість учасників</th> </tr> <tr> <th>Європейської раси</th> <th>Японці</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1A</td> <td>MOD-4023 2,5 мг</td> <td>0,13 мл</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1V</td> <td>Плацебо</td> <td>0,13 мл</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>MOD-4023 7,5 мг</td> <td>0,38 мл</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>2V</td> <td>Плацебо</td> <td>0,38 мл</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3A</td> <td>MOD-4023 15 мг</td> <td>0,75 мл</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>3V</td> <td>Плацебо</td> <td>0,75 мл</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>У день введення дози (день 1) кожному учаснику робили одну підшкірну ін'єкцію досліджуваного препарату згідно з призначеною групою і протягом одного місяця спостерігали за їхнім станом для оцінки безпечності. Дослідження складалося з періоду скринінгу, дня лікування та періоду подальшого спостереження. Період скринінгу (візит 1, із дня –28 до дня –1) Протягом чотирьох тижнів періоду скринінгу учасники підписували форму інформованої згоди та проходили оцінювання відповідності критеріям включення в дослідження. До процедур скринінгу належали: оцінка вихідних/демографічних характеристик, анамнезу та отримуваних лікарських засобів, оцінка показників життєво важливих функцій, електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальне обстеження (протягом 24 годин до введення препарату в день 0/день 1) та клінічні лабораторні аналізи. Учасники мали відповідати всім критеріям включення в це дослідження¹. Період лікування (візит 2, із дня 0 до дня 2) Учасникам повідомили про потребу прибути в клініку фази I ввечері напередодні дня введення дози досліджуваного препарату. Процедури реєстрації в день 0 і процедури введення дози досліджуваного препарату в</p>	Група	Лікування	Об'єм дози	Кількість учасників		Європейської раси	Японці	1A	MOD-4023 2,5 мг	0,13 мл	6	6	1V	Плацебо	0,13 мл	1	1	2A	MOD-4023 7,5 мг	0,38 мл	6	6	2V	Плацебо	0,38 мл	1	1	3A	MOD-4023 15 мг	0,75 мл	6	6	3V	Плацебо	0,75 мл	1	1
Група	Лікування				Об'єм дози	Кількість учасників																																
		Європейської раси	Японці																																			
1A	MOD-4023 2,5 мг	0,13 мл	6	6																																		
1V	Плацебо	0,13 мл	1	1																																		
2A	MOD-4023 7,5 мг	0,38 мл	6	6																																		
2V	Плацебо	0,38 мл	1	1																																		
3A	MOD-4023 15 мг	0,75 мл	6	6																																		
3V	Плацебо	0,75 мл	1	1																																		

день 1 (день лікування) включали оцінку побічних реакцій (ПР) і реакцій у місці ін'єкції, оцінку показників життєво важливих функцій (у день 1 протягом 3 годин до введення дози та через 1, 3, 6, 12 годин (усі ± 15 хвилин) і через 24 ± 1 годину після введення дози, у день 2 через 48 ± 2 години після введення дози до виписки з клініки), ЕКГ у 12 відведеннях (протягом 3 годин до введення дози та через 10 ± 2 години та 24 ± 1 годину після введення дози), фізикальне обстеження (у день 1 через 10 ± 2 години та 24 ± 1 годину після введення дози), лабораторні аналізи для оцінки безпеки (у день 1 протягом 3 годин до введення дози та через 24 ± 1 годину після введення дози). Місцеві реакції в місці ін'єкції оцінювали в день 1 до введення дози (як вихідний рівень), через 30 хвилин і через 1, 4, 12 годин (усі ± 15 хвилин) після введення дози та через 24 ± 1 годину після введення дози, у день 2 через 48 ± 2 години після введення дози (до виписки з клініки).

Учасники мали перебувати в клініці приблизно 60 годин. Зразки крові брали послідовно до і після введення дози досліджуваного препарату для фармакокінетичної оцінки концентрації MOD-4023 у плазмі крові та ФД (ІФР-1 і ІГФВР-3). Для оцінки ФК концентрацію MOD-4023 у плазмі крові визначали в день 1 (перед введенням дози, за 180 хвилин до ін'єкції), а також через 2, 4, 6, 8 (± 5 хвилин), 10, 12 (± 15 хвилин), 18 (± 30 хвилин) і 24 години (± 1 година) і в день 2 через 36 ($\pm 1,5$ години) і 48 (± 2 години) після введення дози.

Зразки крові для визначення рівнів ІФР-1 та ІГФВР-3 (ФД) брали в день 1 на нульовому рівні (перед введенням дози, до 60 хвилин до ін'єкції), через 6 годин (± 5 хвилин), 12 годин (± 15 хвилин) і через 24 ± 1 годину після введення дози та в день 2 (48 ± 2 години після введення дози; виписки).

Період подальшого спостереження (візити 3–7, із дня 3 до дня 30 ± 2)

За учасниками спостерігали протягом 30 ± 2 днів після введення дози. Під час усіх контрольних візитів оцінювали ПР та супутні препарати. Наступні оцінки проводили в день 7 (168 ± 2 години) і в день 30 ± 2 дні: ЕКГ, фізикальне обстеження, оцінка показників життєво важливих функцій та лабораторні аналізи для оцінки безпечності.

Реакції в місці введення оцінювали в день 3 (72 ± 2 години після введення дози), у день 4 (96 ± 2 години після введення дози), у день 7 через 168 годин (± 2 години). Зразки для оцінки ФК та ФД брали в день 3 (72 ± 2 години після введення дози), у день 4 (96 ± 2 години після введення дози), у день 7 через 168 годин (± 2 години) і в день 14 (± 1 день) після введення дози. Аналіз для оцінки імуногенності проводили в день 14 (± 1 день) після введення дози та через 30 днів (± 2 дні) після введення дози.

	<p>¹ Повторення лабораторних аналізів для оцінки безпечності допускалося для тих аналізованих сполук, рівень яких виходив за межі норми та оцінювався дослідником за Загальними термінологічними критеріями для позначення побічних реакцій (СТСАЕ) як реакція 2-го ступеня або вище. Якщо результати повторних аналізів все ще виходили за межі норми, це означало, що учасник не пройшов скринінг. Аналізовані сполуки, рівень яких виходив за межі норми та оцінювався дослідником як клінічно незначуща реакція 1-го ступеня, не були підставою для виключення учасника з дослідження. Для тих аналізованих сполук, які не згадуються в СТСАЕ, результати повторних аналізів переглядалися разом спонсором і дослідником.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові дорослі японці² та чоловіки європеїдної раси³ віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) 18 – 30 кг/м² (включно) і масою тіла не менше 55 кг.</p> <p>² Японці 1-го покоління за визначенням (усі батьки, бабусі та дідуся є японцями, і всі, включно з учасником, були народжені в Японії).</p> <p>³ До популяції учасників європеїдної раси належали тільки особи європеїдної раси (без осіб латиноамериканського походження).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат MOD-4023 (модифікований рекомбінантний людський гормон росту довготривалої дії) у вигляді розчину для ін'єкцій концентрацією 20 мг/мл (із чистим вмістом людського гормону росту 72,3 %) у 10 ммоль цитрату натрію (Na), 147 ммоль хлориду Na (NaCl), рН 6,4. Препарат MOD-4023 вводили вранці у вигляді підшкірної ін'єкції в ділянку живота та (або) плеча та (або) стегна.</p> <p>Препарат MOD-4023 вводили в трьох дозах: 2,5 мг (0,13 мл), 7,5 мг (0,38 мл) і 15 мг (0,75 мл).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо являло собою цитратний буфер (10 ммоль цитрату натрію, 147 ммоль NaCl). Плацебо вводили п/ш аналогічно досліджуваному препарату (ДП).</p>
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки фармакології: Кінцева точка первинної фармакології Профіль ФК</p> <p>Кінцева точка дослідницької фармакології Відповідь на ФД (рівні IGF-1 та IGF-1Р3)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинна кінцева точка оцінки безпечності складалася з частоти, тяжкості та тривалості ПР, включно з клінічно значущими відхиленнями від норми показників лабораторних аналізів, які виникли на тлі одноразового введення препарату MOD-4023.</p> <p>Безпечність оцінювали за допомогою таких оцінок:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота виникнення та профіль ПР. • Фізикальне обстеження, оцінка показників життєво важливих функцій та ЕКГ. • Лабораторні аналізи для оцінки безпечності (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі). <p>Кінцева точка оцінки імуногенності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Імунна відповідь (антитіла до препарату MOD-4023, нативного людського гормону росту і С-кінцевого пептиду (СТР)).

	<p>Кінцева точка оцінки переносимості</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка реакції в місці ін'єкції за шкалою Дрейза.
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки</p> <p>Розмір вибірки з 42 учасників є мінімально необхідним для збору даних про безпечність, переносимість і попередніх даних щодо ФК/ФД. Розмір вибірки вважався достатньо великим для визначення присутності або відсутності клінічно значущого впливу досліджуваного препарату на ФК параметри.</p> <p>Популяція для аналізу</p> <p>Популяція всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням (ІТТ) визначалася як усі рандомізовані учасники, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Усі аналізи для оцінки безпечності проводили в популяції ІТТ.</p> <p>Популяції ФК та ФД визначалися як усі рандомізовані учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату та пройшли визначення рівня MOD-4023, ІФР-1 та IGFBP-3 до введення дози та щонайменше 3 рази після введення дози.</p> <p>Безпечність</p> <p>Усі аналізи для оцінки безпечності були описовими. Були підсумовані безперервні змінні клінічних лабораторних аналізів, включно з вихідними значеннями та значеннями після введення дози, а також значеннями зміни показників від вихідного рівня в кожній групі дослідження. Для узагальнення змін показників від вихідного рівня на момент завершення дослідження представлено таблиці зсувів із використанням таких категорій результатів: нормальний, низький, високий і відсутній.</p> <p>Дані інтервалів та оцінки ЕКГ наведені за учасниками щодо кожної оцінки, включно з відхиленнями від норми/коментарями. Інтервали ЕКГ оцінювали на наявність викидів, і було складено список таких викидів.</p> <p>Оцінка показників життєво важливих функцій включала вимірювання пульсу, частоти дихальних рухів, артеріального тиску в положенні сидячи, температури в ротовій порожнині та зважування, і ці результати підсумовували з вихідними значеннями, значеннями після введення дози та змінами показників від вихідного рівня в кожній групі дослідження.</p> <p>Дані анамнезу та результати фізикального обстеження наведені за учасниками та системами органів, а також додано коментарі щодо відхилень від норми.</p> <p>Щодо оцінки за шкалою Дрейза наведено описову статистику результатів на вихідному рівні та в усі наступні часові точки, а також змін від вихідного рівня до всіх інших часових точок. Для перевірки змін від вихідного рівня до всіх інших часових точок застосовували критерій рангових знаків (якщо це можливо).</p> <p>Щодо підтверджених зв'язувальних антитіл до препарату MOD-4023 підсумовуються дані окремих титрів і</p>

	<p>специфічності (відсоток інгібування препаратом MOD-4023, гормоном росту людини і СТР) за часовими точками для трьох когорт. Індивідуальну частоту вироблення нейтралізуючих антитіл до препарату MOD-4023 і до гормону росту людини підсумовано за часовими точками для трьох когорт.</p> <p>Якщо не вказано інше, «вихідний рівень» перед лікуванням визначався як останнє (найближче) наявне вимірювання, проведене перед введенням досліджуваного препарату. Замість результатів первинних аналізів, отриманих під час цього візиту, для розрахунку вихідного рівня використовували будь-які результати повторних аналізів, проведених на скринінгових візитах.</p> <p>Усі аналізи проводили за допомогою програмного забезпечення для статистичного аналізу (SAS® 9.3) (SAS Institute, Cary, North Carolina (NC), США).</p> <p>Фармакокінетика</p> <p>ФК параметри препарату MOD-4023 розраховували за допомогою модельно-незалежного методу аналізу. Розраховували максимальну концентрацію препарату в сироватці крові (C_{max}), час до досягнення значення C_{max} (T_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$), уявний загальний сироватковий кліренс (CL/F) та уявний об'єм розподілу (V_z/F). Площу під фармакокінетичною кривою (AUC) від 0 до останнього зразка з концентрацією, що дорівнює або більше межі кількісного визначення (LOQ), $[AUC_{(0-t)}$] розраховували за допомогою лінійного методу трапецій та екстраполювали до нескінченності $AUC_{(inf)}$.</p> <p>Фармакодинаміка</p> <p>ФД параметри ІФР-1 та IGFBR-3 розраховували з урахуванням вихідних сироваткових концентрацій, скоригованих за допомогою модельно-незалежного методу аналізу. Значення C_{max} і час до досягнення значення C_{max} брали безпосередньо з зібраних даних.</p> <p>Площу під кривою залежності ефекту від часу ($AUEC$) від 0 до останнього зразка з позитивною зміною від вихідного рівня $[AUEC_{(0-t)}]$ розраховували за допомогою лінійного методу трапецій.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усі учасники були дорослими чоловіками, 21 особа європеоїдної раси і 21 японець. Загалом представники японської етнічної групи, зазвичай, мали трохи менший зріст і меншу масу тіла, що відображено в нижчих показниках ІМТ. Середній вік становив $34,6 \pm 7,1$ року (діапазон 21,0–45,0) для японських учасників та $29,7 \pm 5,4$ року (діапазон 22,0–40,0) для учасників європеоїдної раси.</p>
20. Результати ефективності	<p>ФК/ФД:</p> <p>ФК препарату MOD-4023 після одноразового підшкірного введення 2,5 мг, 7,5 мг та 15 мг, визначена за концентрацією в плазмі та ФК параметрами, в японських</p>

	<p>учасників і учасників європеїдної раси не мала помітних відмінностей.</p> <p>Хоча було зафіксовано більше ніж пропорційне збільшення впливу досліджуваного препарату [$AUC_{(inf)}$] зі збільшенням дози, залежність між $AUC_{(inf)}$ та дозою була однаковою в обох етнічних групах.</p> <p>ФД препарату MOD-4023 після одноразового підшкірного введення 2,5 мг, 7,5 мг та 15 мг, визначена за концентрацією ІФР-1 та IGFBR-3 в плазмі та ФД параметрами, в японських учасників і учасників європеїдної раси не мала помітних відмінностей.</p> <p>Було виявлено очевидний зв'язок E_{max} між ФД ефектом препарату MOD-4023, визначеним за $AUEC_{(0-t)}$ ІФР-1 для скоригованих за вихідним рівнем концентрацій, та $AUC_{(0-t)}$ препарату MOD-4023, яка не залежала від дози чи етнічної приналежності учасників.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом препарат MOD-4023 продемонстрував сприятливий профіль безпечності та місцеву переносимість на тлі підшкірного введення без очевидної різниці між групами доз та етнічними групами.</p> <p>Не було виявлено жодних чітких закономірностей виникнення будь-яких відхилень від норми параметрів безпечності, які можна було б віднести до досліджуваного лікування в групах доз препарату MOD-4023, особливо в групах нижчих доз (2,5 мг і 7,5 мг). Було виявлено незначні відмінності між етнічними групами: японці повідомляли про меншу кількість ПР і меншу кількість реакцій у місці введення. З 9 учасників, які повідомили про ПР, одна третина припадала на японців. Майже всі побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРПЛ), вважалися «легкими» за ступенем тяжкості, 8/9 (88,9 %); лише 1 ПР (середній отит у групі дози 15 мг — учасники європеїдної раси) віднесли до «помірного» ступеня та не пов'язували з досліджуваним лікуванням. Жодна з ПРПЛ не була пов'язана з досліджуваним лікуванням, не була тяжкою або серйозною та не призводила до передчасного припинення лікування. Найпоширенішою ПРПЛ була інфекція верхніх дихальних шляхів, про яку повідомили 4 учасника (по 2 у кожній етнічній групі).</p> <p>У жодній групі дози препарату MOD-4023 або етнічній групі не спостерігалось імуногенної відповіді. Серед інших параметрів безпечності, включно з лабораторною оцінкою, оцінкою показників життєво важливих функцій та ЕКГ, між групами доз не було виявлено очевидних відмінностей. В обох етнічних групах після введення дози спостерігалось кілька відхилень від норми, однак вони не мали чіткої закономірності.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Після одноразового підшкірного введення препарату MOD-4023 (2,5, 7,5 та 15 мг) здоровим японським добровольцям і здоровим добровольцям європеїдної раси не було виявлено жодного нового сигналу щодо</p>

	безпе́чності. ФК та ФД профілі препарату MOD-4023 в японських учасників і учасників європеоїдної раси не мали явних відмінностей.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<i>Tatyana Ilchenko</i>
	1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна Ільченко
	(П.І.Б.)

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 № 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Енженла, розчин для ін'єкцій по 24 мг/1,2 мл; розчин для ін'єкцій по 60 мг/1,2 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США
3. Виробник	Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Гренж Кастл Бізнес Парк Клондалкін, Дублін 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) (нова діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване перехресне клінічне дослідження фази 1 з вивчення порівняльності соматрогону в двох різних формах випуску лікарського засобу Протокол № СР-4-011 Поправка 1, 27 квітня 2020 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 18 січня 2019 р. по 19 квітня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Флорида, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: 49 фактична: 49
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі Первинна ціль: установити біоеквівалентність дози соматрогону, що вводиться за допомогою попередньо наповненої багатодозової одноразової шприц-ручки для використання одним пацієнтом (шприц-ручка) (досліджуваний виріб), і такої ж дози соматрогону, що вводиться за допомогою голки та шприца з одноразового

	<p>флакона (флакон) (виріб порівняння), у разі п/ш введення здоровим дорослим добровольцям чоловічої статі.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпечність і переносимість однієї дози соматрогону в шприц-ручці. • Оцінити фармакодинамічну відповідь (рівні інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) і білка-3, що зв'язує ІФР (IGFBP-3)) на соматрогон після одного п/ш введення за допомогою флакона або шприц-ручки.
11. Дизайн клінічного випробування	Учасники пройшли скринінговий період (дні з -28 до -1) і були рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 для отримання однієї п/ш ін'єкції соматрогону в одній із двох форм випуску, в шприці-ручці або флаконі, у день 0 у разі відповідності критеріям для участі в дослідженні. Упродовж наступних 10 днів виконували взяття зразків крові та процедури дослідження для оцінювання стану учасників. У день 14 учасників повернули до клініки для введення соматрогону іншої форми випуску, а потім знов спостерігали за ними впродовж наступних 16 днів до завершення дослідження.
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення Здорові добровольці чоловічої статі віком 18–55 років (включно), які відповідають усім іншим критеріям включення і не відповідають жодному критерію виключення з цього дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Соматрогон у ручці; для підшкірного введення; по 12 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Соматрогон у флаконі; для підшкірного введення; по 12 мг
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	Висновок про біоеквівалентність робили, якщо 90%-і довірчі інтервали (ДІ) для розрахункових співвідношень середніх геометричних значень (СГ) AUC_t , AUC_{∞} і C_{max} соматрогону для досліджуваного виробу та виробу порівняння були в межах стандартного попередньо визначеного прийнятного діапазону для біоеквівалентності (0,80–1,25).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання безпеки ґрунтувалися на зміні від моменту скринінгу в клінічних побічних реакціях (ПР), про які повідомляв учасник або які спостерігав дослідник, показниках життєво важливих функцій, показниках електрокардіографії (ЕКГ), даних фізикального обстеження, результатах лабораторних аналізів (загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу імуногенності й аналізу сечі) та даних оцінювання реакцій у місці ін'єкції.
18. Статистичні методи	Дані щодо безпеки повідомляли переважно з використанням описових резюме щодо ПР, що виникли після початку терапії, і лабораторних показників, які

	виходили за межі попередньо визначених діапазонів. Для всіх кінцевих точок безпеки було представлено й переліки, і зведені таблиці.																																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої статі віком 18–55 років (включно), які відповідають усім іншим критеріям включення і не відповідають жодному критерію виключення з цього дослідження.																																																												
20. Результати ефективності	<p>Результати оцінки фармакокінетики та фармакодинаміки</p> <p>Фармакокінетичні параметри AUC_t та AUC_{∞} після п/ш ін'єкції соматрогону в ручці (досліджуваного виробу) були біоеквівалентними з ін'єкцією соматрогону у флаконі (виробу порівняння), а нижня межа 90%-го ДІ для C_{max} соматрогону після ін'єкції за допомогою шприц-ручки (досліджуваного виробу) була помірно нижчою (0,74) за попередньо визначену межу 0,80. Середнє значення і верхня межа ССГ були в межах попередньо визначеного діапазону.</p> <p>Статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів соматрогону після однієї підшкірної ін'єкції соматрогону в дозі 12 мг здоровим добровольцям чоловічої статі</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр[†]</th> <th colspan="2">шприц-ручка (досліджуваний виріб)</th> <th colspan="2">флакон (виріб порівняння)</th> <th rowspan="2">шприц-ручка/флакон ССГ (90%-й ДІ)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>СГМНК</th> <th>N</th> <th>СГМНК</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (пг/мл)</td> <td>48</td> <td>71 150</td> <td>46</td> <td>78 791</td> <td>90,30 (74,24; 109,84)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (год·пг/мл)</td> <td>46^a</td> <td>2 385 782</td> <td>46</td> <td>2 517 373</td> <td>94,77 (87,05; 103,18)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞} (год·пг/мл)</td> <td>37^{a,6}</td> <td>2 544 288</td> <td>42^a</td> <td>2 642 923</td> <td>96,27 (87,64; 105,75)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Зворотно перетворені середні значення методом найменших квадратів і ДІ за результатами застосування моделі ANOVA до значень, приведених до натурального логарифму.</p> <p>^a Значення AUC_t та AUC_{∞} для двох (2) учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) неможливо було оцінити через утрату зв'язку для подальшого спостереження, і потім їх не використовували в статистичному аналізі.</p> <p>⁶ Значення AUC_{∞} для дев'яти (9) учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) не ресструвалися, оскільки значення видимої константи швидкості елімінації (λ_z)_період становило < 2.</p> <p>^a Значення AUC_{∞} для чотирьох (4) учасників у групі терапії порівняння (флакон) не ресструвалися, оскільки значення λ_z_період становило < 2.</p> <p>СГМНК — середнє геометричне методом найменших квадратів; ССГ — співвідношення середніх геометричних методом найменших квадратів; ДІ — довірчий інтервал; ССГ і 90%-й ДІ: зазначено як відсоток.</p> <p>Параметри фармакодинамічної відповіді скоригованих із поправкою на вихідний рівень значень C_{max}, AUC_t та AUC_{∞} ІФР-1 після п/ш ін'єкції соматрогону за допомогою шприц-ручки (досліджуваного виробу) були в межах діапазону біоеквівалентності порівняно зі значеннями після ін'єкції соматрогону з флакона (виробу порівняння).</p> <p>Статистичне порівняння фармакодинамічних параметрів ІФР-1 із поправкою на вихідний рівень після однієї підшкірної ін'єкції соматрогону в дозі 12 мг здоровим добровольцям чоловічої статі</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр[†]</th> <th colspan="2">шприц-ручка (досліджуваний виріб)</th> <th colspan="2">флакон (виріб порівняння)</th> <th rowspan="2">шприц-ручка/флакон ССГ (90%-й ДІ)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>СГМНК</th> <th>N</th> <th>СГМНК</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>47^a</td> <td>247</td> <td>46</td> <td>250</td> <td>98,72 (95,10; 102,47)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (год·нг/мл)</td> <td>46⁶</td> <td>28 003</td> <td>46</td> <td>26 537</td> <td>105,52 (98,37; 113,20)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞} (год·нг/мл)</td> <td>30^{6,a}</td> <td>30 173</td> <td>32[†]</td> <td>30 656</td> <td>98,42 (89,88; 107,79)</td> </tr> </tbody> </table>					Фармакокінетичний параметр [†]	шприц-ручка (досліджуваний виріб)		флакон (виріб порівняння)		шприц-ручка/флакон ССГ (90%-й ДІ)	N	СГМНК	N	СГМНК	C_{max} (пг/мл)	48	71 150	46	78 791	90,30 (74,24; 109,84)	AUC_t (год·пг/мл)	46 ^a	2 385 782	46	2 517 373	94,77 (87,05; 103,18)	AUC_{∞} (год·пг/мл)	37 ^{a,6}	2 544 288	42 ^a	2 642 923	96,27 (87,64; 105,75)	Фармакокінетичний параметр [†]	шприц-ручка (досліджуваний виріб)		флакон (виріб порівняння)		шприц-ручка/флакон ССГ (90%-й ДІ)	N	СГМНК	N	СГМНК	C_{max} (нг/мл)	47 ^a	247	46	250	98,72 (95,10; 102,47)	AUC_t (год·нг/мл)	46 ⁶	28 003	46	26 537	105,52 (98,37; 113,20)	AUC_{∞} (год·нг/мл)	30 ^{6,a}	30 173	32 [†]	30 656	98,42 (89,88; 107,79)
Фармакокінетичний параметр [†]	шприц-ручка (досліджуваний виріб)		флакон (виріб порівняння)		шприц-ручка/флакон ССГ (90%-й ДІ)																																																								
	N	СГМНК	N	СГМНК																																																									
C_{max} (пг/мл)	48	71 150	46	78 791	90,30 (74,24; 109,84)																																																								
AUC_t (год·пг/мл)	46 ^a	2 385 782	46	2 517 373	94,77 (87,05; 103,18)																																																								
AUC_{∞} (год·пг/мл)	37 ^{a,6}	2 544 288	42 ^a	2 642 923	96,27 (87,64; 105,75)																																																								
Фармакокінетичний параметр [†]	шприц-ручка (досліджуваний виріб)		флакон (виріб порівняння)		шприц-ручка/флакон ССГ (90%-й ДІ)																																																								
	N	СГМНК	N	СГМНК																																																									
C_{max} (нг/мл)	47 ^a	247	46	250	98,72 (95,10; 102,47)																																																								
AUC_t (год·нг/мл)	46 ⁶	28 003	46	26 537	105,52 (98,37; 113,20)																																																								
AUC_{∞} (год·нг/мл)	30 ^{6,a}	30 173	32 [†]	30 656	98,42 (89,88; 107,79)																																																								

	<p>† Зворотно перетворені середні значення методом найменших квадратів і ДІ за результатами застосування моделі ANOVA до значень, приведених до натурального логарифму.</p> <p>^a Значення C_{max} для одного (1) учасника в групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) неможливо було належним чином зафіксувати через утрату зв'язку для подальшого спостереження (після взяття зразків через 24 год), і потім його не використовували в статистичному аналізі.</p> <p>^b Значення AUC_t та AUC_{∞} для двох (2) учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) неможливо було оцінити через утрату зв'язку для подальшого спостереження (після взяття зразків через 96 год), і потім їх не використовували в статистичному аналізі.</p> <p>^a Значення AUC_{∞} для тринадцяти (13) учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) не повідомлялися, оскільки значення λ_z період становило < 2 або значення r^2 для оцінки λ_z становило $< 0,9000$, а значення AUC_{∞} для трьох учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) було неможливо оцінити через наявність менш ніж 3 точок даних після C_{max} або позитивний кутовий коефіцієнт.</p> <p>[†] Значення AUC_{∞} для десяти (10) учасників у групі терапії порівняння (флакон) не повідомлялися, оскільки значення λ_z період становило < 2 або значення r^2 для оцінки λ_z становило $< 0,9000$, а значення AUC_{∞} для чотирьох учасників у групі терапії порівняння (флакон) було неможливо оцінити через наявність менш ніж трьох точок даних після C_{max} або позитивний кутовий коефіцієнт.</p> <p>СГМНК — середнє геометричне методом найменших квадратів; ССГ — співвідношення середніх геометричних методом найменших квадратів; ДІ — довірчий інтервал; ССГ і 90%-й ДІ: зазначено як відсоток.</p> <p>Параметри фармакодинамічної відповіді скоригованих із поправкою на вихідний рівень значень C_{max} та AUC_t IGFBP-3 після п/ш ін'єкції соматрогону за допомогою шприц-ручки (досліджуваного виробу) були в межах діапазону біоеквівалентності порівняно зі значеннями після ін'єкції соматрогону з флакона (виробу порівняння).</p> <p>Статистичне порівняння фармакодинамічних параметрів IGFBP-3 із поправкою на вихідний рівень після однієї підшкірної ін'єкції соматрогону в дозі 12 мг здоровим добровольцям чоловічої статі</p> <table border="1" data-bbox="638 985 1444 1209"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний параметр[†]</th> <th colspan="2">шприц-ручка (досліджуваній виріб)</th> <th colspan="2">флакон (виріб порівняння)</th> <th rowspan="2">шприц-ручка/флакон</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>СГМНК</th> <th>N</th> <th>СГМНК</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (мкг/мл)</td> <td>47^a</td> <td>2,0</td> <td>46</td> <td>2,0</td> <td>ССГ (90%-й ДІ) 100,38 (92,29; 109,17)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (год·мкг/мл)</td> <td>46^b</td> <td>197,2</td> <td>46</td> <td>190,1</td> <td>103,74 (87,41; 123,11)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞} (год·мкг/мл)</td> <td>5^{b,a}</td> <td>НЗ^a</td> <td>5^c</td> <td>НЗ^a</td> <td>НЗ^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Зворотно перетворені середні значення методом найменших квадратів і ДІ за результатами застосування моделі ANOVA до значень, приведених до натурального логарифму.</p> <p>^a Значення C_{max} для одного (1) учасника в групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) неможливо було належним чином зафіксувати через утрату зв'язку для подальшого спостереження, і потім його не використовували в статистичному аналізі.</p> <p>^b Значення AUC_t та AUC_{∞} для двох (2) учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) неможливо було оцінити через утрату зв'язку для подальшого спостереження, і потім їх не використовували в статистичному аналізі.</p> <p>^a Значення AUC_{∞} для одинадцяти (11) учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) не повідомлялися, оскільки значення λ_z період становило < 2 або значення r^2 для оцінки λ_z становило $< 0,9000$, а значення AUC_{∞} для 30 учасників у групі досліджуваної терапії (шприц-ручка) було неможливо оцінити через наявність менш ніж трьох точок даних після C_{max} або позитивний кутовий коефіцієнт.</p> <p>[†] Значення AUC_{∞} для дев'яти учасників у групі терапії порівняння (флакон) не повідомлялися, оскільки значення λ_z період становило < 2 або значення r^2 для оцінки λ_z становило $< 0,9000$, а значення AUC_{∞} для 32 учасників у групі терапії порівняння (флакон) було неможливо оцінити через наявність менш ніж трьох точок даних після C_{max} або позитивний кутовий коефіцієнт.</p> <p>^a СГМНК, ССГ і 90%-й ДІ не піддавалися оцінюванню через недостатність даних для оцінювання.</p> <p>СГМНК — середнє геометричне методом найменших квадратів; ССГ — співвідношення середніх геометричних методом найменших квадратів; ДІ — довірчий інтервал; ССГ і 90%-й ДІ: зазначено як відсоток; НЗ — не застосовно.</p>	Фармакокінетичний параметр [†]	шприц-ручка (досліджуваній виріб)		флакон (виріб порівняння)		шприц-ручка/флакон	N	СГМНК	N	СГМНК	C_{max} (мкг/мл)	47 ^a	2,0	46	2,0	ССГ (90%-й ДІ) 100,38 (92,29; 109,17)	AUC_t (год·мкг/мл)	46 ^b	197,2	46	190,1	103,74 (87,41; 123,11)	AUC_{∞} (год·мкг/мл)	5 ^{b,a}	НЗ ^a	5 ^c	НЗ ^a	НЗ ^a
Фармакокінетичний параметр [†]	шприц-ручка (досліджуваній виріб)		флакон (виріб порівняння)		шприц-ручка/флакон																								
	N	СГМНК	N	СГМНК																									
C_{max} (мкг/мл)	47 ^a	2,0	46	2,0	ССГ (90%-й ДІ) 100,38 (92,29; 109,17)																								
AUC_t (год·мкг/мл)	46 ^b	197,2	46	190,1	103,74 (87,41; 123,11)																								
AUC_{∞} (год·мкг/мл)	5 ^{b,a}	НЗ ^a	5 ^c	НЗ ^a	НЗ ^a																								
21. Результати безпеки	<p>Загалом спостерігалось 18 побічних реакцій, що виникли після початку терапії (ПРПЛ), у 16 учасників у цьому дослідженні; в 10 учасників спостерігалися реакції після введення соматрогону за допомогою шприц-ручки, у 6 з 8 учасників після введення соматрогону за допомогою флакона.</p>																												

	<p>У цьому дослідженні не спостерігалось серйозних побічних реакцій, що виникли після початку лікування.</p> <p>З 18 ПРПЛ, які спостерігалися в цьому дослідженні, лише дві (обидві — головний біль) були розцінені дослідником як можливо пов'язані з препаратом дослідження, по одній з цих реакцій були пов'язані з шприцом-ручкою та флаконом. Решта 16 ПРПЛ не були пов'язані з препаратом дослідження, за оцінкою дослідника.</p> <p>За період дослідження не спостерігалось тяжких ПРПЛ. Усі ПРПЛ мали легкий ступінь тяжкості, за винятком однієї помірної ПРПЛ (біль у спині), яка спостерігалась в одного учасника після ін'єкції соматрогону за допомогою шприц-ручки. Більшість ПРПЛ минули чи розрішилися, за винятком однієї ПРПЛ (бурсит), яка тривала, і двох ПРПЛ (інфекція верхніх дихальних шляхів і біль у спині), статус яких був невідомий через втрату зв'язку з учасниками для подальшого спостереження.</p> <p>Не спостерігалось клінічно значущих змін у показниках загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (включно з рівнем глюкози натще, рівнем інсуліну натще, HbA1c і ліпідним профілем), аналізу сечі, фізикального обстеження та ЕКГ упродовж періоду дослідження. Не спостерігалось клінічно значущих відхилень показників життєво важливих функцій упродовж періоду дослідження, за винятком того, що у двох учасників був підвищений артеріальний тиск (АТ) після ін'єкції, але, за оцінкою дослідника, це не було пов'язано з досліджуваним лікуванням. На момент завершення дослідження показники життєво важливих функцій в усіх учасників були в нормі або мали відхилення від норми, які не були клінічно значущими.</p> <p>Упродовж періоду дослідження не було виявлено антитіл до препарату.</p> <p>Оцінку місцевої переносимості (реакції в місці ін'єкції) розглядали окремо від ПР під час кожного візиту. Протягом усього періоду дослідження реакції в місці ін'єкції спостерігалися в шести учасників після ін'єкції за допомогою шприц-ручки та в 12 учасників після ін'єкції з флакона.</p> <p>У трьох учасників спостерігалися реакції в місці ін'єкції після ін'єкції як за допомогою шприц-ручки, так і з флакона.</p> <p>Жодна із цих реакцій не вважалася ПР згідно з визначенням, наведеним у протоколі.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати оцінювання фармакокінетики в цьому дослідженні продемонстрували, що доза соматрогону, уведена за допомогою попередньо наповненої багатодозової одноразової шприц-ручки для використання одним пацієнтом (шприц-ручки) (досліджуваний виріб), є біоеквівалентною такій самій дозі соматрогону, уведеної за допомогою голки й шприца з одноразового флакона (флакон) (виріб порівняння), у разі п/ш введення здоровим добровольцям чоловічої статі за єдиним незначним</p>

	<p>винятком, яким є нижня межа 90%-го ДІ для C_{max} соматрогону. Дози, забезпечені обома формами випуску, призвели до фармакодинамічної відповіді, виміряної за рівнями ІФР-1 та ІGFBP-3, які були переважно в межах біоеквівалентності.</p> <p>Загалом профіль безпеки однократних доз соматрогону, уведених за допомогою шприц-ручки та флакону, виявився подібним, і здорові дорослі учасники чоловічої статі в цьому дослідженні добре їх переносили.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>Tatjana Ilchenko</i></p> <p>1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна Ільченко</p> <p>(П.І.Б.)</p>