ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	**Лейграс®,** розчин для ін'єкцій, 6 мг/0,6 мл *(пегфілграстим)*
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Еквівалентна ефективність відновлення кількості нейтрофілів у крові у самок мишей BALB/c з нейтропенією, спричиненої CPA, доведена в ході порівняльного дослідження пегфілграстиму з двома контрольними препаратами Neulasta® EU та Neulasta® US (дослідження №410.419.1796).
	Порівняльне дослідження трьох різних доз пегфілграстиму та референтного препарату Neulasta® EU та Neulasta® US при підшкірному введенні мишам-альбіносам з нейтропенією продемонструвало еквівалентну ефективність по відношенню до абсолютної кількості нейтрофілів (дослідження BIO-EF 697)
2) вторинна фармакодинаміка 3) фармакологія безпеки 4) фармакодинамічні взаємодії	У відповідності до «Guideline on similar biological medicinal products» (CHMP/437/04/), «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005) доклінічні дослідження вторинної фармакодинаміки, фармакології безпеки та фармакодинамічної взаємодії лікарського засобу пегфілграстиму не проводилися.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації 2) всмоктування 3) розподіл 4) метаболізм	Відповідно до вимог «Guideline on similar biological medicinal products» (CHMP/437/04/), «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005) доклінічні фармакокінетичні дослідження пегфілграстиму не проводилися

5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Відповідно до «Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005)» доклінічні дослідження токсичності у разі одноразового введення лікарського засобу пегфілграстиму не проводилися.
2) токсичність у разі повторних введень	Чотирьох тижневе фармако-токсикологічне порівняльне дослідження повторних підшкірних введень пегфілграстиму та Neulasta® самцям і самкам щурів Wistar, яке включало в себе 14-денне дослідження токсикокінетики після 14 днів відновлення виявило порівняні кінетичні властивості досліджуваного та референтного препаратів, з урахуванням міжіндивідуальної варіабельності між тваринами. Відносна біодоступність досліджуваного та контрольного продуктів порівнянні. Загалом не було виявлено значних відмінностей між досліджуваним і референтним лікарськими засобами щодо параметрів, оцінених у токсикологічній частині дослідження. Обидва препарати показали порівняний ефект (дослідження 410.120.1797).
3) генотоксичність: in vitro	Відповідно до «Guideline on similar biological medicinal products» (CHMP/437/04/), «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005), доклінічні дослідження генотоксичності in vitro/in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) та дослідження канцерогенності лікарського засобу пегфілграстиму не проводилися
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства лікарського засобу пегфілграстиму не проводилися у відповідності

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	до вимог «Guideline on similar biological medicinal products» (CHMP/437/04/), «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	Дослідження місцевої переносимості пегфілграстиму порівняно з оригінальними продуктами Neulasta® EU та Neulasta® US та контрольним 0,9% фізіологічним розчином у новозеландських білих кроликів продемонструвало, що більшість спостережуваних ефектів були спричинені процедурою лікування, тобто внаслідок пункції кровоносної судини, і були порівняні з результатами на ділянках контрольного і референтних препаратів. Гістопатологічно в досліджуваних тканинах не виявлено жодних ознак непереносимості досліджуваних речовин (дослідження 410.542.4251).
	Дослідження сенсибілізації шкіри пегфілграстимом та Neulasta® EU та Neulasta® US у морських свинок продемонструвало відсутність сенсибілізаційного потенціалу, як у розробленого так і у оригінальних продуктів (дослідження 410.552.4252)
7) додаткові дослідження токсичності:	Додаткові доклінічні дослідження токсичності пегфілграстиму не проводилися у відповідності до вимог «Guideline on similar biological medicinal products» (CHMP/437/04/), «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Проведені доклінічні дослідження з вивчення властивостей пегфілграстиму проведені у відповідності до вимог «Guideline on similar biological medicinal

	products» (CHMP/437/04/), «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)та «Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005)». Ці дослідження були порівняльними та не виявили відмінностей в ключових параметрах біологічно подібного лікарського засобу й препарату порівняння (Neulasta® EU та Neulasta® US).

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення) _____ (підпис)

_____
(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лейграс®,** розчин для ін'єкцій, 6 мг/0,6 мл *(пегфілграстим)*
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія
4. Проведені дослідження:	так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, однодозове, засліплене, двостороннє перехресне фармакокінетичне та фармакодинамічне дослідження підшкірного введення здоровим добровольцям пегільованого апо-філграстиму (Апотекс Інк.) та Неуласта® (Амген Інк.) (США). Номер випробування: APO-PEG-02
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 14.04.2013 по 08.07.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 66 фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка та порівняння біоподібного рекомбінантного пегільованого апо-філграстиму (пегільований колонієстимулюючий фактор гранулоцитів; pegG-CSF) з референтним компаратором Неуласта® (США) у здорових добровольців на основі фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів після підшкірного введення одноразової дози 6 мг.
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза I, рандомізоване, засліплене, двостороннє перехресне дослідження одноразової дози, проведене за участю здорових дорослих добровольців чоловічої та жіночої статі в стані натщесерце
12. Основні критерії включення	1. відповідність віковим, ІМТ та ваговим вимогам; 2. проходження скринінгу; 3. підписана форма інформованої згоди;

	4. прийнятний тест на алкоголь та/або наркотики під час реєстрації в кожному періоді; 5. прийнятний рівень здоров'я, кров'яного тиску, частоти пульсу та температури під час реєстрації в кожному періоді; 6. некурящий; 7. жінки-суб'єкти дослідження з дітородним потенціалом повинні бути або сексуально неактивними (утримання) протягом 60 діб до прийому першої дози препаратів дослідження та протягом всього дослідження, або повинні використовувати один з наступних методів контролю за народжуваністю: - хірургічна стерилізація (двостороння перев'язка маткових труб, гістеректомія, двостороння оваріоектомія) протягом щонайменше 6 місяців; - встановлена ВМС щонайменше 3 місяці; - бар'єрні методи (презервативи, діафрагма) із сперміцидом протягом 60 діб до прийому першої дози препаратів дослідження та протягом всього дослідження; - гормональна контрацепція протягом щонайменше 3 місяців до прийому першої дози препаратів дослідження. Зміни методів контролю за народжуваністю під час участі в дослідженні будуть оцінюватись з точки зору клінічної прийнятності; 8. постменопаузальні жінки з аменореєю протягом щонайменше 2 років підходять для участі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пегільований апо-філграстим (Апотекс Інк.) Доза: 6 мг (1 х 6 мг пегфілграстиму/0,6 мл попередньо наповнений шприц) Лікарська форма: розчин для ін'єкцій Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція (вводять у плече).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Неуласта® Доза: 6 мг (1 х 6 мг пегфілграстиму/0,6 мл попередньо наповнений шприц) Лікарська форма: розчин для ін'єкцій Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція (вводять у плече).
15. Супутня терапія	За винятком призначених протизаплідних препаратів, протягом 2 тижнів до початку дослідження і до його завершення заборонялось використовувати будь-які ліки. Під час дослідження були дозволені лише препарати, призначені дослідницьким персоналом, і ліки, необхідні для протидії небажаним явищам.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні кінцеві фармакокінетичні точки для пегфілграстиму: Параметри AUC_t і C_{max}. Первинні кінцеві фармакодинамічні точки: Параметри $AUEC_t$ і E_{max} абсолютної кількості нейтрофілів (АКН).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних явищ, лабораторних тестів, показників життєдіяльності та імуногенності.

18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетики: Для даних пегфілграстиму проводили дисперсійний аналіз (ANOVA) параметрів AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, Cl і Vd, логарифм-трансформованих і нетрансформованих параметрів T_{max}, K_{el} і T_{half}. Фармакокінетичний статистичний аналіз включав описову статистику по суб'єктах і в рамках лікування, періодів і послідовностей. Статистичний аналіз фармакодинаміки: Для АКН і даних про абсолютну кількість клітин CD34+ було виконано дисперсійний аналіз логарифмічних трансформованих параметрів $AUEC_t$ і E_{max} і нетрансформованого параметра T_{max}. Статистичний аналіз фармакодинаміки включав описову статистику для суб'єктів і в рамках лікування, періодів і послідовностей.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь 49 чоловіків (74,24%) і 17 жінок (25,76%), середній вік становив 40,46 років.
20. Результати ефективності	Для параметрів первинної фармакокінетичної кінцевої точки, AUC_t і C_{max} для пегфілграстиму, 90% довірчі інтервали містилися в попередньо визначеному діапазоні прийнятності 80-125%: 91.7-116.1% та 86.7-110.2% відповідно. Крім того, для вторинних і третинних параметрів 90% довірчі інтервали для ln-трансформованих AUC_{inf}, Cl і Vd та нетрансформованих (T_{max}, K_{el} і T_{half}) параметрів містилися в межах 80-125%, а параметри також містилися в межах 80-125%. Для параметрів первинної фармакодинамічної кінцевої точки $AUEC_t$ і E_{max} для АКН 95% довірчі інтервали також містилися в попередньо визначеному діапазоні прийнятності: 96.0-101.6% та 92.6-100.1% відповідно. Крім того, результати CD34+ підтверджують подібність фармакодинаміки пегільованого апо-філграстиму та Неуласта®, оскільки 95% довірчі інтервали для $AUEC_t$ і E_{max} також містилися в межах 80-125%: 99.5-112.7% та 98.7-115.5% відповідно. Таким чином, враховуючи сукупність фармакокінетичних та фармакодинамічних даних, можна зробити висновок про фармакокінетичну та фармакодинамічну подібність пегільованого апо-філграстиму та Неуласта® після підшкірного введення одноразової дози 6 мг здоровим добровольцям.
21. Результати безпеки	Загалом було зареєстровано 759 небажаних явищ (НЯ) під час дослідження для 66 суб'єктів, з яких 86,9% (660 НЯ) були легкими, а 12,5% (95 НЯ) мали помірний ступінь тяжкості. Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваними препаратами був оцінений як імовірний у 41,6% НЯ (316 НЯ), можливий у 38,6% НЯ (293 НЯ) і малоймовірний у 15,1% НЯ (115 НЯ). Із загальної

	кількості зареєстрованих небажаних явищ 34,6% (263 НЯ) потребували лікування супутніми препаратами. Найпоширенішим НЯ, про який повідомлялося у 100% суб'єктів (66), було збільшення кількості білих кров'яних тілець, за ним йшов біль у кістках, про який повідомлялося у 83,3% суб'єктів (55) (розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини) і головний біль, про який повідомлялося у 66,6% суб'єктів (44) (розлади нервової системи). Усі небажані явища були вирішені без наслідків, за винятком подій, пов'язаних із суб'єктом GC34, який вважався втраченим для спостереження за АЛТ (57 Од/л), АСТ (51 Од/л), ЛД (249 Од/л) і уратами (487 мкмоль/л). Статус вирішення залишається невідомим. Одне серйозне небажане явище середньої важкості, яке ймовірно пов'язане з прийомом препаратів дослідження і спостерігалось в групі суб'єктів, які отримували Неуласта®, повністю розрішилось. Під час дослідження не було смертей або інших серйозних небажаних явищ.
22. Висновок (заключення)	На основі сукупності фармакокінетичних і фармакодинамічних даних, пегільований апо-філграстим і Неуласта® мають фармакокінетичну та фармакодинамічну подібність після підшкірного введення одноразової дози 6 мг здоровим добровольцям, що підтверджує біоподібність пегільованого апо-філграстиму референтному лікарському засобу. Також результати цього дослідження підтверджують низький імуногенний потенціал пегільованого апо-філграстиму та демонструють подібність профілю безпеки пегільованого апо-філграстиму та Неуласта®.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Зарецька А. В.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лейграс®,** розчин для ін'єкцій, 6 мг/0,6 мл *(пегфілграстим)*
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія
4. Проведені дослідження:	так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фаза III, рандомізоване, активно контрольоване засліплене дослідження безпеки та ефективності пегільованого апо-філграстиму порівняно з ліцензованим в США та ЄС лікарським засобом Неуласта® на суб'єктах з IIa, IIb або IIIa стадіями раку молочних залоз, які отримують протипухлинну ад'ювантну хіміотерапію ТАС. Номер дослідження: APO-Peg-03
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 28.03.2012 по 30.05.2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Угорщина, Словаччина, Чеська Республіка, Польща, Румунія, Болгарія, Сербія, Боснія і Герцеговина, Україна, Грузія, Вірменія і Росія.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 600 фактична: 589
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: продемонструвати еквівалентну ефективність пегільованого апо-філграстиму (APO-Peg) порівняно з ліцензованими в США та схваленими в ЄС продуктами Неуласта® (Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ відповідно) у пацієнтів, які страждають на ранній рак молочної залози та отримують протипухлинну ад'ювантну хіміотерапію ТАС (доцетаксел, доксорубіцин, циклофосфамід). Вторинна мета: • Оцінити безпеку APO-Peg порівняно з Неуласта ЮС та Неуласта ЕУ при введенні через 6 циклів протипухлинної хіміотерапії ТАС.

	• Оцінити потенційну антигенність APO-Peg під час хіміотерапії та через 30 тижнів після завершення хіміотерапії.
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза III, багатоцентрове, рандомізоване, активне контрольоване, сліпе дослідження еквівалентності безпеки та ефективності за участі суб'єктів, які проходять ад'ювантну терапію ТАС після хірургічної резекції раку молочної залози.
12. Основні критерії включення	1. Суб'єкти жіночої статі віком ≥ 18 років, які здатні та яким призначено пройти ад'ювантну хіміотерапію ТАС (доцетаксел, доксорубіцин, циклофосфамід) 2. Маса тіла від 40 до 120 кг 3. Суб'єкти протягом 60 днів після повної хірургічної резекції первинної пухлини молочної залози, або лампектомія або мастектомія з біопсією сторожового лімфовузла або пахвовою дисекцією з чіткими краями як для інвазивної, так і для протокової карциноми in situ (DCIS). 4. Стадія IIa, IIb або IIIa раку молочної залози 5. Статус Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) ≤ 2. 6. Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) ≥1,5 х 109/л і кількість тромбоцитів ≥100 х 10^9/л 7. Адекватна функція нирок [креатинін сироватки <1,5 × верхня межа норми (ВМН)] і функція печінки (білірубін < ВМН, трансамінази та лужні фосфатаза (АР) <1,5 х ВМН). 8. Нормальна функція серця підтверджується фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ≥55%. 9. Немає доказів метастатичного процесу 10. Білатеральна мамографія на етапі скринінгу (або інший тип сканування для виключення пухлини в протилежній молочній залозі) 11. Суб'єкти не планують зачати дитину під час дослідження, або одразу ж після нього. Суб'єкти повинні бути або в пост-менопаузі, хірургічно нездатний для народжування, або використовувати прийнятні методи контролю за народжуваністю (наприклад, гормональні контрацептиви, внутрішньо маткові спіралі, або використання сперміциду та бар'єрного методу) і здатні продовжувати такий метод контролю за народжуваністю протягом всього періоду дослідження. 12. Жінка з дітородним потенціалом мусить мати негативний сироватковий тест на вагітність на момент скринінгу і негативний тест сечі на вагітність до першого прийому препаратів дослідження. 13. Бажання та змога підписати інформовану згоду 14. Бажання та змога дотримуватись процедур, які вимагаються протоколом дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пегільований апо-філграстим (Апотекс Інк.) (APO-Peg), розчин для ін'єкцій, 6 мг/0.6 мл Шлях введення: підшкірно

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Неуласта®, розчин для ін'єкцій, 6 мг/0.6 мл Шлях введення: підшкірно
15. Супутня терапія	У випадку, якщо додаткова супутня терапія була необхідною під час періоду досліджуваного лікування (тобто будь-які ліки, які починаються з тижня 20 або раніше), це задокументовувалось. Не допускалось одночасне використання інших гемопоетичних факторів росту. Первинна профілактична антибіотикотерапія не дозволена. Вторинну антибіотикопрофілактику розпочинали після розвитку епізоду фебрильної нейтропенії і здійснювали відповідно до рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer Related Infections, V.2.2011. Для покращення переносимості цитостатика обов'язково застосовували протиблювотне лікування адренокортикоїдами (дексаметазон) і селективними антагоністами рецепторів 5-НТ3 (ондансетрон).
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна кінцева точка ефективності: Тривалість тяжкої нейтропенії (ТТН) у циклі 1. Важку нейтропенію визначали як абсолютну кількість нейтрофілів (АКН) нижче 0,5 х 10^9/л. Вторинні кінцеві точки ефективності: • Частота тяжкої нейтропенії 3 і 4 ступеня (АКН <1,0 х 10^9/л і <0,5 х 10^9/л відповідно) у циклі 1. • Глибина та пік найнижчої точки АКН у циклі 1. • Час до відновлення АКН після найнижчого рівня (АКН ≥2,0 х 10^9/л) у циклі 1. • Показники фебрильної нейтропенії у циклах та між циклами. Визначенням фебрильної нейтропенії була одна температура: ≥38,3°С, виміряна перорально, або ≥38,0°С протягом більше 1 години; нейтропенія: АКН <0,5 х 10^9/л або <1 х 10^9/л і прогнозоване зниження до ≤0,5 х 10^9/л протягом наступних 48 годин, або повідомлення про побічний ефект фебрильної нейтропенії. • Профіль АКН-час у циклі 1 (час від початку хіміотерапії до появи найнижчої ANC). • Частота та тип інфекцій (підтверджених культурально). • Частота внутрішньовенної (в/в) антибіотикотерапії та госпіталізації. • Мобілізація клітин CD34+ (лише в окремих центрах) у циклі 1. • Частота, тяжкість і поширення болю в кістках. • Відсоток доставленої запланованої дози хіміотерапії.

	• Частка суб'єктів із зменшеними, пропущеними або відкладеними дозами хіміотерапії. • Кількість днів відстрочки хіміотерапії. • Виникнення та/або зникнення мукозиту, спричиненого хіміотерапією.
17. Критерії оцінки безпеки	• Частота небажаних явищ (НЯ) (усі, тяжкі та серйозні), класифікована за класом систем органів, бажаним терміном, тяжкістю та зв'язком із препаратами дослідження. • Реакції у місці ін'єкції. • Моніторинг життєво важливих показників. • Наявність антитіл і відхилення від норми результатів клінічних лабораторних досліджень.
18. Статистичні методи	Щоб перевірити еквівалентність APO-Peg і кожного продукту Неуласта (ЮС та ЄУ), було розраховано двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці (APO-Peg мінус Неуласта) ТТН у циклі 1. Двосторонні 95% ДІ були отримані за допомогою моделі одностороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) з урахуванням ефекту лікування. Для оголошення еквівалентності ДІ мав бути в межах діапазону еквівалентності [-0,5 до +0,5 дня]. Вплив базового рівня АКН та взаємодію між країною та лікуванням досліджували за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA). Вторинні кінцеві точки ефективності були розраховані та узагальнені для всіх груп лікування. Перетворення логарифму було застосовано для вторинних кінцевих точок, щоб задовольнити припущення про нормальність. Кінцеві точки безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Європеоїдні жінки із середнім віком 51,7 років
20. Результати ефективності	Первинна кінцева точка: Тривалість тяжкої нейтропенії Середня ТТН у циклі 1 була подібною у трьох групах лікування: 1,6, 1,4 та 1,6 дня відповідно в групах APO-Peg, Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ для кожного набору аналізу. Ці результати узгоджуються з повідомленнями в літературі щодо Неуласта, де повідомлялося про середню ТТН 1,8 дня в циклі 1 після лікування фіксованою дозою 6 мг підшкірно. Вторинні кінцеві точки: Нейтропенія 3-го та 4-го ступенів була найпоширенішою в першому циклі та з однаковою частотою у трьох групах лікування. У циклі 1 нейтропенія 3 ступеня спостерігалася у 9,5 %, 13,5 % і 8,8 % пацієнтів у групах APO-Peg,

	Неуласта ЮС і Неуласта ЄУ відповідно, а нейтропенія 4 ступеня виникала у 77,2 %, 75,0 % і 79,6 % відповідно. У циклі 1 характеристики АКН були подібними для трьох груп лікування. Середній день для досягнення піку АКН становив 3.4, 3.1 і 3.1 день у групах APO-Peg, Неуласта ЮС і Неуласта ЄУ відповідно. Середній день досягнення найнижчого рівня АКН становив 7.1, 7.1 і 7.3, а середнє відновлення АКН (≥2,0 x 109/л) досягалося на 9.4, 9.5 і 9.2 дня відповідно в групах APO-Peg, Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ. Показники фебрильної нейтропенії були порівнянними між групами лікування протягом циклу 1 (5,1%, 4,1% та 3,4% у групах APO-Peg, Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ) та протягом усього періоду лікування в усіх циклах (5,8%, 4,7% та 3,4% досліджуваних відповідно). Зразки були повинні бути взяті для мікробіологічного посіву у випадку інфекції/підозри на фебрильну нейтропенію. Під час дослідження було взято 13 зразків, частота культурально підтверджених інфекцій була низькою та однаковою для всіх груп лікування, повідомлялося для 1,0%, 0,7% та 1,4% суб'єктів у групах APO-Peg, Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ. Показники в/в застосування антибіотиків і госпіталізації були подібними в усіх групах лікування (в/в антибіотики: 2,7%, 3,4% і 2,7%, а госпіталізація: 4,4%, 2,7% і 2,7% пацієнтів для APO-Peg, Неуласта ЮС і Неуласта ЄУ, відповідно). У всіх трьох групах лікування біль у кістках, пов'язаний з ДЛЗ, був більшим у циклі 1 порівняно з пізнішими циклами. Протягом періоду лікування частота виникнення болю в кістках, пов'язаного з ДЛЗ, була дещо нижчою в групі APO-Peg порівняно з групами Неуласта ЮС і Неуласта ЄУ, про що повідомили 47,3%, 49,3% та 51,7% суб'єктів у групі APO-Peg, Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ відповідно. Розподіл максимальної інтенсивності болю в кістках був загалом подібним у групах лікування. Сильний біль у кістках спостерігався у 15,3%, 15,5% та 13,6% пацієнтів у групах APO-Peg, Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ відповідно. Подібним чином розподіл локалізації болю в кістках був подібним у всіх групах лікування. Загалом небагато суб'єктів отримували супутнє лікування опіоїдами для лікування болю в кістках: 3,4% у групі APO-Peg, 0,6% у групі Неуласта ЮС і 3,4% у групі Неуласта ЄУ. Повідомлена частота виникнення болю в кістках при застосуванні APO-Peg порівнянна з частотою 57%, зареєстрованою для Неуласта після одноразової дози 6 мг. Не було істотних відмінностей між групами лікування щодо відсотка введеної дози хіміотерапії, відхилень від

	початково запланованого графіка хіміотерапії або днів затримки введення хіміотерапії. Було зареєстровано 39 випадків орального мукозиту (можливий за MedDRA: стоматит, запалення слизової оболонки, запалення шлунково-кишкового тракту, глосит, езофагіт, гастрит, проктит і анальне запалення), і всі вони вирішувалися, зазвичай без лікування. Протягом періоду лікування частота мукозиту ротової порожнини становила 7,1%, 8,1% та 4,1% у групах APO-Peg, Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ. Зразки крові для оцінки кількості CD34+ були зібрані в циклі 1 у підгрупі з 85 суб'єктів: 42 суб'єкти з групи APO-Peg і 26 і 17 з груп Неуласта ЮС та Неуласта ЄУ відповідно. Середня кількість CD34+ на початковому етапі (цикл 1, день 1) була подібною в усіх групах лікування (від 1,96 до 2,82 клітин/мкл). На 9-й день циклу 1 середня кількість CD34+ і середні зміни від вихідного рівня були подібними в усіх групах лікування (середня зміна LS становила 41,13, 54,91 і 53,96 для груп APO-Peg, Neulasta US і Neulasta EU відповідно; p=0,527 для лікування, оцінено в рамках ANCOVA з урахуванням лікування та базової кількості CD34+). Отже, не було істотних відмінностей між будь-якими групами лікування.
21. Результати безпеки	Протягом періоду лікування в циклі 4 було зареєстровано одну смерть, яку вважали не пов'язаною з лікарськими засобами дослідження (через метастатичний рак молочної залози) (суб'єкт UA02802, який був рандомізований на Неуласта ЮС, але отримав APO-Peg протягом циклів 1-3 через переплутане дозування). На етапі спостереження за безпекою було зареєстровано два випадки смерті: один у групі Неуласта ЮС (прогресування захворювання), а інший у групі APO-Peg (серцева недостатність). Протягом періоду лікування 25 (4,2%) пацієнтів повідомили про 32 серйозні небажані явища (СНЯ); жодне з яких не відповідало критеріям SUSAR. Протягом періоду спостереження за безпекою було зареєстровано 6 СНЯ у 6 (1,1%) суб'єктів. Жодне із СНЯ у дослідженні не вважалася пов'язаною з досліджуваним препаратом.
22. Висновок (заключення)	Порівняльний статистичний аналіз продемонстрував подібність ефективності між APO-Peg, Неуласта ЮС і Неуласта ЄУ. Узгодженість між трьома групами лікування спостерігалася для всіх оцінених вторинних кінцевих точок ефективності: частота нейтропенії 3 і 4 ступеня, профілі ANC, частота фебрильної нейтропенії, культурально підтверджені інфекції та в/в застосування антибіотиків та госпіталізації, частота та тяжкість болю в кістках, оцінка виникнення/зникнення індукованого хіміотерапією мукозиту, кількість днів затримки хіміотерапії, мобілізація клітин CD34+ та частка суб'єктів зі зниженими дозами хіміотерапії, опущені або із затримкою. Ці результати додатково підтверджують

	подібність ефективності APO-Peg та обох продуктів Неуласта (США та ЄС) у клінічних умовах. Загальний профіль безпеки APO-Peg був подібним до обох продуктів Неуласта (США та ЄС). Не було виявлено жодних явних відмінностей між групами лікування щодо загальної кількості небажаних явищ, тяжкості, частоти та типів найпоширеніших небажаних явищ. Сукупність даних про ефективність і безпеку, узгодженість результатів у трьох групах лікування в цьому дослідженні та в порівнянні з опублікованими даними щодо Неуласта демонструють подібний профіль ефективності та безпеки APO-Peg як для Неуласта ЮС, так і для Неуласта ЄУ. Отже, підсумовуючи, результати цього дослідження підтверджують загальну біоподібність між APO-Peg і Неуласта ЮС, а також між APO-Peg і Неуласта ЄУ.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лейграс®,** розчин для ін'єкцій, 6 мг/0,6 мл *(пегфілграстим)*
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія
4. Проведені дослідження: так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Сліпе, збалансоване, рандомізоване, двоперіодне з двома типами лікування перехресне порівняльне фармакокінетичне та фармакодинамічне дослідження підшкірного введення однієї дози двох рівнів доз INTP5 компанії Інтас Фармасьютікалс Лтд., Ахмедабад, Індія, з двома рівнями доз Неуласта®, Амген (ліцензований у ЄС) за участі здорових дорослих суб'єктів натщесерце. Номер дослідження № 154-14
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 17.07.2016 по 02.12.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 344 фактична: 299
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити та порівняти INTP5 компанії Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія, на основі фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів після підшкірної ін'єкції разової дози 6 мг/0,6 мл та 3 мг/0,3 мл (2 групи) з Неуласта® від Амген (ліцензований в ЄС) у здорових дорослих людей натщесерце. Вторинна мета: оцінити безпеку та переносимість 2 рівнів доз INTP5 від Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія, суб'єктами.
11. Дизайн клінічного випробування	Сліпе, збалансоване, рандомізоване, з 2 типами лікування, 2 періодами, однодозове, двостороннє перехресне, порівняльне, п/ш, 2 рівні доз (3 мг/0,3 мл та 6 мг/0,6 мл)

	ФК та ФД дослідження за участі здорових дорослих суб'єктів дослідження натщесерце.
12. Основні критерії включення	1. Некурці, здорові, дорослі добровольці віком від 18 до 45 років (включно), які проживають у місті Ахмедабад, або його околицях, або в західній частині Індії. 2. ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м2 (обидва включно) і вага не <50 кг або >100 кг. 3. Відсутність будь-яких серйозних захворювань в медичній історії, або клінічно значущих відхилень під час скринінгу, УЗД черевної порожнини, медичній історії, фізичного огляду, лабораторних оцінок, записів ЕКГ у 12 відведеннях і рентгенівських знімків грудної клітки (стандартний вид грудної клітки спереду). 4. Можливість ефективно спілкуватися з навчальним персоналом. 5. Готовність дотримуватись вимог протоколу. 6. Здатний зрозуміти та дати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. 7. У випадку жінок: a. Хірургічна стерилізація щонайменше за 6 місяців до участі в дослідженні; Або b. Якщо людина має дітородний потенціал, готова використовувати відповідний і ефективний подвійний бар'єрний метод контрацепції або внутрішньоматкову спіраль під час дослідження. I в. Сироватковий тест на вагітність повинен бути негативним.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	INTP5 (T1 пегфілграстим, виготовленого Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія), розчин для ін'єкцій, 6 мг/0.6 мл INTP5 (T2 пегфілграстим, виготовленого Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія), розчин для ін'єкцій, 3 мг/0.3 мл Шлях введення: підшкірно одноразово
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Неуласта®, розчин для ін'єкцій, 6 мг/0.6 мл Неуласта®, розчин для ін'єкцій, 3 мг/0.3 мл Шлях введення: підшкірно одноразово
15. Супутня терапія	Парацетамол або інші НПЗП призначались у разі болю в кістках або кінцівках, що є найпоширенішим побічним ефектом пегфілграстиму. Протягом 1 місяця перед дозуванням Періоду 1 до останнього збору зразків у дослідженні не було дозволено вживати жодних інших ліків.

16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри: AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $AUC_{\%Extrap}$, C_{max}, T_{max}, K_{el} і $T_{1/2}$. Фармакодинамічні параметри: розраховані на основі профілів ANC і CD34+, скоригованих за базовим і не скоригованим базовим рівнем, в залежності від часу: $AUEC_{0-t}$, E_{max} і T_{max}. Імуногенність: для виявлення присутності анти-PegG-CSF антитіл у зразках сироватки використовували валідовані імунотести на основі електрохемолюмінесценції.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість оцінювали шляхом оцінки небажаних явищ, життєво важливих ознак, електрокардіограм та клінічних лабораторних параметрів.
18. Статистичні методи	Фармакокінетика: зведені статистичні дані, включаючи розмір вибірки (n), середнє арифметичне, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV%), стандартну помилку середнього (SEM), медіану, мінімум і максимум, були розраховані для всіх номінальних часових точок сироваткової концентрації фармакокінетичних параметрів пегфілграстиму. Крім того, для всіх параметрів фармакокінетики були представлені інтерквартильний діапазон (IQR), середнє геометричне та геометричний CV%. Для оцінки відносної біодоступності T1 порівняно з R1 і T2 проти R2 було проведено порівняння трансформованих природних логарифмічних (ln) параметрів ФК Cmax, AUC0-t та AUC0-inf шляхом виконання моделі дисперсійного аналізу (ANOVA). Фармакодинаміка: зведені статистичні дані, включаючи розмір вибірки (n, середнє арифметичне, SD, CV%, SEM, медіана, мінімум і максимум), були розраховані для всіх номінальних часових точок і параметрів ANC і CD34+ PD. Крім того, IQR, середнє геометричне та геометричний CV% були представлені для всіх параметрів PD. Порівняння ln-трансформованих параметрів PD Emax і AUEC0-t для ANC і CD34+ з поправкою на базовий і не скоригований базовий рівень було зроблено для оцінки відносної відповіді T1 проти R1 і T2 проти R2 шляхом виконання моделі ANOVA.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі 344 учасники дослідження були чоловіками, азіатами. Для 299 суб'єктів, які пройшли дослідження, середній вік становив 31,5 років.
20. Результати ефективності	Фармакокінетика Після однократного підшкірного введення дози 3 мг/0,3 мл (T1) або 6 мг/0,6 мл (T2) пегфілграстиму 90% ДІ середнього геометричного співвідношення були отримані з аналізу фармакокінетичних параметрів ln-трансформованого пегфілграстиму AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max} тестовий продукт INTP5 відносно референтного

	продукту Неуласта® знаходився в межах від 80,00% до 125,00% контрольного інтервалу: T1: AUC_{0-t} – 89.21-100.75%, AUC_{0-inf} – 90.05-101.42% та C_{max} – 90.52-101.78%. T2: AUC_{0-t} – 99.60-112.06%, AUC_{0-inf} – 99.55-112.28% та C_{max} – 98.19-109.35%. Фармакодинаміка Після одноразової підшкірної дози 3 мг/0,3 мл (T1) або 6 мг/0,6 мл (T2) пегфілграстиму 95% ДІ середнього геометричного співвідношення були отримані в результаті аналізу ln-трансформованих параметрів для абсолютної кількості нейтрофілів $AUEC_{0-t}$ і E_{max} досліджуваного продукту INTP5 порівняно з референтним продуктом Неуласта® знаходилися в межах від 80,00% до 125,00% референтного інтервалу: T1: $AUEC_{0-t}$ – 93.41-101.41% і E_{max} – 98.33-104.89%. T2: $AUEC_{0-t}$ – 97.75-103.92% і E_{max} – 95.52-101.98%. Імуногенність Імунна відповідь на пегфілграстим була порівнянною між продуктами. Наявність антитіл було підтверджено менш ніж у 5% популяції після застосування INTP5 або Неуласта®. Для більшості суб'єктів виявлені антитіла були націлені лише на PEG. Жодне з виявлених антитіл не було специфічним до філграстиму, і жодних нейтралізуючих антитіл не було виявлено в жодному з аналізованих зразків.
21. Результати безпеки	Загалом 54 суб'єкти повідомили про 80 небажаних явищ. Більшість НЯ були легкими (70); тільки 4 були серйозними, а 15 - помірними. 4 серйозних НЯ були такими: тромбоцитопенія (2 СНЯ, генералізований тоніко-клонічний напад і зміщення міжхребцевого диска; лише СНЯ генералізованого тоніко-клонічного нападу був пов'язаний із референтним препаратом (P1). З 80 НЯ 45 були визнані ймовірно пов'язаними з препаратами дослідження. Смертельних випадків під час проведення дослідження не було.
22. Висновок (заключення)	Результати, отримані в ході дослідження, продемонстрували, що INTP5 Інтас Фармасьютікалс Лтд., Індія (тестовий продукт) і Неуласта® Амген (ліцензований в ЄС; референтний продукт) подібні щодо фармакокінетики, фармакодинаміки, імуногенності та безпеки при дозі 3 мг/0,3 мл та 6 мг/0,6 мл натщесерце.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____ (підпис) Зарецька Л.В.