

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

### ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Абрілада розчин для ін'єкцій, 40 мг/0,8 мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	подібний біологічний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Зважаючи на сукупність фізико-хімічних і функціональних даних <i>in vitro</i> , які продемонстрували, що препарат PF-06410296 є еквівалентним препаратам Абрілада (США) та Абрілада (ЄС), дослідження фармакодинаміки <i>in vivo</i> , у яких оцінюють еквівалентність препарату PF-06410293 препаратам Абрілада (США) та Абрілада (ЄС), не проводилися, що відповідає вимогам для біосимілярів (Європейське агентство з лікарських засобів (EMA), 2012; Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), 2015; FDA, 2017). Проте, вплив препарату PF-06410293 на клітинність лімфоїдних фолікулів і зародкових центрів у селезінці порівняно з препаратом Абрілада (ЄС) вивчався в дослідженні токсичності повторних доз (12GR307).
2) вторинна фармакодинаміка	Оскільки сукупність фізико-хімічних і функціональних даних <i>in vitro</i> продемонструвала, що препарат PF-06410296 є еквівалентним препаратам Абрілада (США) та Абрілада (ЄС), вторинні фармакодинамічні дослідження із застосуванням препарату PF-06410293 не проводилися, що відповідає рекомендаціям стосовно біосимілярів (EMA, 2012; FDA, 2015; FDA, 2017).
3) фармакологія безпеки	Окремі фармакологічні дослідження безпеки препарату PF-06410293 не проводилися. З огляду на достатню структурну схожість окремі фармакологічні дослідження безпеки не проводилися, що відповідає рекомендаціям стосовно біосимілярів (EMA, 2012; FDA, 2015; FDA, 2017).

	<p>Потенційний вплив препарату PF-06410293 на серцево-судинні кінцеві точки порівняно з препаратом Абрілада (ЄС) оцінювали на яванських макаках у дослідженні токсичності повторних доз (12GR307).</p> <p>Електрокардіографічні обстеження проводили один раз до початку введення препарату (день -9) і повторно в 1-й і 22-й дні до введення препарату й приблизно через 120 годин після введення препарату. Аномальних якісних електрокардіографічних даних, пов'язаних із введенням препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) порівняно з відповідними паралельними групами, що отримували носій, виявлено не було.</p> <p>Частоту дихання в яванських макаках визначали одноразово до початку введення препарату (день -9) і повторно в 1-й і 22-й дні до введення препарату й приблизно через 120 годин після введення препарату. Не спостерігалось жодних змін у частоті дихання, пов'язаних із застосування препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) порівняно з відповідними паралельними групами, що отримували носій.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії препарату PF-06410293 не проводилися, що відповідає рекомендаціям стосовно біосимілярів (EMA, 2012; FDA, 2015; FDA, 2017).
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Валідовані аналізи використовувалися для підтвердження токсикокінетичного (ТК) аналізу та визначення антитіл до лікарського препарату (АЛП) у 1-місячному дослідженні токсичності повторних доз, проведеному в межах Належної лабораторної практики.</p> <p>Було проведено валідацію імуноферментного аналізу для кількісного визначення препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) у сироватці крові яванських макаків. У цьому аналізі виконували фіксацію препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) за допомогою рекомбінантного людського ФНП, адсорбованого на мікротитрувальному планшеті. Нижня межа кількісного визначення становила 25 мкг/мл у 100 % сироватці крові. Валідаційні параметри оцінювання точності та прецизійності валідаційних зразків були порівнянними для препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС).</p> <p>Було проведено валідацію двох електрохемілюмінесцентних аналізів для виявлення присутності АЛП в сироватці яванських макаків на платформі аналізу Meso Scale Discovery (MSD®). Афінно очищені кролячі антитіла класу IgG до Абрілада (ЄС) слугували як позитивний контроль. Об'єднана нормальна сироватка яванських макаків слугувала як негативний контроль.</p>

	<p>Досліджувані зразки перевіряли на наявність антитіл до препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) за допомогою багаторівневої стратегії. Скринінгові зразки, які генерували одиниці відповіді на рівні або вище порогової точки аналізу, було повторно проаналізовано в серії повних розведень для підтвердження позитивного результату та визначення титру антитіл.</p> <p>Висновки щодо індукції АЛП у тварин було зроблено на основі порівняння результатів до та після введення препарату. Якщо зразки до введення препарату та зразки після введення препарату були позитивними на антитіла до PF-06410293 або антитіла до Абрілада (ЄС), тварина вважалася позитивною на індукцію АЛП лише в тому випадку, якщо титр зразка після введення препарату був принаймні 0,48 (<math>\log_{10}</math> з 3, коефіцієнт послідовного розведення) або вище титру зразка до введення препарату.</p>
2) всмоктування	<p><u>1-місячне дослідження підшкірної токсичності препарату PF-06410293 в яванських макак (12GR307).</u></p> <p>Після щотижневого підшкірного введення препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) у дозі 157 мг/кг/тиждень в експозиціях не було виявлено явних відмінностей, пов'язаних зі статтю за значеннями <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{168}</math>, тому середні токсикокінетичні параметри групи обговорюються з використанням зведених даних як самців, так і самиць яванських макак.</p> <p>Середні показники «концентрація–час» у сироватці крові та середні показники системної експозиції (за значеннями <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{168}</math>) для препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС) виявились подібними. Середній груповий показник <math>C_{max}</math> і значення експозиції <math>AUC_{168}</math> препарату PF-06410293 по відношенню до препарату Абрілада (ЄС) після введення препарату в 1-й або 22-й день були в межах від 1,0 до 1,2. АЛП у проаналізованих зразках від тварин, яким вводили PF-06410293 у дозі 157 мг/кг/тиждень, виявлено не було. Одна тварина, якій вводили Абрілада (ЄС) у дозі 157 мг/кг/тиждень, вважалася позитивною на індукцію АЛП у єдиній часовій точці після введення препарату. Цей результат не вплинув на загальну інтерпретацію токсикокінетики в цьому дослідженні. Також слід визнати, що високі концентрації препарату, присутні в зразках, могли перешкоджати виявленню АЛП.</p>
3) розподіл	<p>Типові дослідження розподілу для PF-06410293 не проводилися. Виходячи зі структурно-функціональних характеристик, очікується, що розподіл препарату PF-06410293 буде типовим для антитіл IgG (Mascelli et al, 2007).</p> <p>Клітинне поглинання препаратів PF-06410293 та Абрілада (США) оцінювали за допомогою клітинної лінії макрофагів шурів (NR8383) за допомогою флуоресцентної візуалізації. Експерименти проводилися</p>

	<p>за відсутності та присутності маннану, щоб зрозуміти внесок рецептора манози макрофагів (РММ) у клітинне поглинання. Таліглюцераза, білок, який, як відомо, поглинається в клітинах NR8383 чутливим до маннану способом, використовувався як позитивний контроль. Загальний вплив маннану на клітинне поглинання був незначним як для PF-06410293, так і для Абрілада (США), тоді як він мав вплив на позитивний контроль (таліглюцеразу). Було зроблено висновок, що більша частина клітинного поглинання препаратів Абрілада (США) і PF-06410293 не залежить від РММ, а швидше опосередковується піноцитозом рідинної фази або рецепторами, нечутливими до інгібування маннаном.</p>
4) метаболізм	<p>Дослідження метаболізму із застосуванням препарату PF-06410293 не проводилися. Типові дослідження метаболізму, проведені для низькомолекулярних препаратів, не вважаються необхідними або корисними для біологічних препаратів, як-от PF-06410293 або Абрілада (ЄС) (ICH (Міжнародна конференція з гармонізації) S6[R1], 2011). Подібно до інших терапевтичних білків з молекулярною масою, що перевищує порогове значення клубочкової фільтрації, очікується, що PF-06410293 та Абрілада (ЄС) метаболізуються переважно шляхом протеолітичного катаболізму (Lobo et al., 2004; Mascelli et al, 2007).</p>
5) виведення	<p>Дослідження екскреції з уведенням препарату PF-06410293 не проводили. Стандартні дослідження виведення, які зазвичай проводяться для низькомолекулярних препаратів, не вважаються необхідними або корисними для біологічних препаратів, як-от PF-06410293 (ICH S6[R1], 2011).</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Доклінічні дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів для препарату PF-06410293 не проводились.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>не проводились</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>не проводились</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p><b>1-місячне дослідження підшкірної токсичності PF-06410293 в яванських макак (12GR307).</b></p> <p>Токсичність препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС) оцінювали у статевозрілих самців і самиць яванських макак (3/стать/доза), яким вводилася доза 0 (носії) або 157 мг/кг/тиждень один раз на тиждень підшкірно протягом 1 місяця (загалом 5 доз). Вибір дози ґрунтувався на високій дозі, яка використовувалася у 4-тижневому дослідженні на яванських макаках (Humira Product Monograph, 2017).</p>

	<p>Контрольний носій/розчинник для препарату PF-06410293 мав такий склад: 0,756 мг/мл L-гістидину, 3,132 мг/мл L-гістидину гідрохлориду моногідрату, 85 мг/мл сахарози, 0,2 мг/мл полісорбату 80, 0,05 мг/мл ЕДТА та 0,2 мг/мл L-метіоніну, рН 5,5. Контрольний носій/розчинник для препарату Абрілада (ЄС) мав такий склад: 0,76 мг/мл одноосновного моногідрату фосфату натрію, 2,30 мг/мл двоосновного гептагідрату фосфату натрію, 0,3 мг/мл цитрату натрію дигідрату, 1,3 мг/мл моногідрату лимонної кислоти, 6,16 мг/мл натрію хлориду, 12 мг/мл маніту, 1,0 мг/мл полісорбату 80 та гідроксиду натрію для корекції рН (остаточна цільова рН 5,2).</p> <p>Оцінка токсичності ґрунтувалася на показниках смертності, клінічних ознаках, споживанні їжі, масі тіла, зміні маси тіла, офтальмологічних обстеженнях, частоті дихання, результатах електрокардіографічних досліджень, показниках гематології, коагуляції, результатах клінічного біохімічного аналізу крові та аналізу сечі. Зразки крові забирали для токсикокінетичного аналізу та аналізу АЛП. Наприкінці фази введення препарату проводили повний розтин, зважували органи й збирали тканини для макроскопічної та мікроскопічної оцінки. У кожній тварини було зроблено додатковий зріз селезінки, тимуса та мезентеріального лімфатичного вузла для імуногістохімічного фарбування CD2, CD4, CD8, CD20, CD21, CD68, IgG та IgM.</p> <p>Препарати PF-06410293 та Абрілада (ЄС), які вводилися статевозрілим яванським макакам у дозі 157 мг/кг підшкірно один раз на тиждень протягом 1 місяця, переносилися добре. Не було виявлено жодних змін, пов'язаних із застосуванням препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) у клінічних ознаках, масі тіла, споживанні їжі, параметрах офтальмологічних обстежень, частоті дихання, показниках електрокардіограми, гематології, коагуляції, результатах клінічного біохімічного аналізу крові та аналізу сечі.</p> <p>Усі тварини дожили до запланованої евтаназії; жодних змін у масі органів або макроскопічних змін, пов'язаних із застосуванням препарату PF-06410293 або Абрілада (ЄС), не відбулося. Мікроскопічні зміни в селезінці становили мінімальне зниження клітинності лімфоїдних фолікулів і зародкових центрів. За результатами ІГХ-аналізу зниження лімфоїдної клітинності селезінки відповідало зниженню CD21, IgG та IgM-позитивних клітин у тварин, яким вводили препарати PF-06410293 або Абрілада (ЄС). Важливих відмінностей у частоті або тяжкості мікроскопічних або імуногістохімічних змін у групах, яким вводили PF-06410293 та Абрілада (ЄС), не спостерігалось. Ці результати відповідали раніше</p>
--	---

	<p>повідомленій очікуваній фармакологічній активності препарату Абрілада в яванських макак.</p> <p>Кількісні концентрації препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС), зібрані та проаналізовані у всіх часових точках, з 1-го по 29-й день, підтвердили вплив препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) протягом усього дослідження. Системна експозиція в групах, яким вводили препарат PF-06410293 та Абрілада (ЄС), виявилася подібною, і на 22-й день середні значення <math>C_{max}</math> становили 4030 мкг/мл і 3250 мкг/мл, а середні значення <math>AUC_{168}</math> становили 589 000 мкг•год/мл і 492 000 мкг•год/мл відповідно для PF-06410293 та Абрілада (ЄС). Частота індукції АЛП у тварин, яким вводили відповідно PF-06410293 або Абрілада (ЄС), становила 0 % (0/6 тварин) або 16,7 % (1/6 тварин). Частоту виникнення АЛП у тварин, яким вводили Абрілада (ЄС), необхідно розглядати в контексті того, що 33,3 % (2/6 тварин) тварин, яким вводили препарат Абрілада (ЄС), також продемонстрували ознаки індукції АЛП і мали низькі титри АЛП. Індукція АЛП не вплинула на інтерпретацію ТК-даних, оскільки середні значення ТК-параметрів для групи Абрілада (ЄС) були подібними для розрахунку з включенням та без включення АЛП-позитивної тварини.</p> <p>Вплив препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС), які вводилися статевозрілим яванським макакам у дозі 157 мг/кг підшкірно один раз на тиждень протягом 1 місяця, був еквівалентним.</p> <p>Зміни в селезінці, пов'язані із застосуванням препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС), відповідали очікуваному фармакологічному ефекту. Важливих відмінностей у частоті або тяжкості мікроскопічних або імуногістохімічних змін у групах, яким вводили PF-06410293 та Абрілада (ЄС) не спостерігалось, а відповіді у групах виявились подібними. Системна експозиція в групах, які отримували препарати PF-06410293 та Абрілада (ЄС), виявилася подібною. Значення системної експозиції (<math>C_{max}</math> та <math>AUC_{168}</math> після введення препарату на 1-й або 22-й день) для PF-06410293 по відношенню до Абрілада (ЄС) були в межах від 1,0 до 1,2. На 22-й день середні значення <math>C_{max}</math> становили 4030 мкг/мл і 3250 мкг/мл, а середні значення <math>AUC_{168}</math> становили 589 000 мкг•год/мл і 492 000 мкг•год/мл відповідно для PF-06410293 та Абрілада (ЄС).</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Стандартні дослідження генотоксичності для низькомолекулярних препаратів, не вимагаються для доклінічної оцінки біосимілярів, як-от PF-06410293 (ICH S6[R1], 2011; ЕМА, 2015а; ВООЗ, 2009).</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	

4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не є обов'язковими для доклінічної оцінки біосимілярів (EMA, 2015b; FDA, 2015). Тому дослідження канцерогенності, у яких оцінюється подібність препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС), не проводилися. Крім того, стандартні дослідження канцерогенності, що проводяться для низькомолекулярних препаратів, зазвичай не вважаються необхідними або корисними для біопрепаратів, як-от PF-06410293, Абрілада (США) та Абрілада (ЄС) (ICH S6[R1], 2011).
довгострокові дослідження	не проводились
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не проводились
додаткові дослідження	не проводились
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Для доклінічної оцінки біосимілярів (EMA 2015b; FDA 2015) дослідження репродуктивної токсичності не потрібні, тому вони не проводилися.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Для доклінічної оцінки біосимілярів (EMA 2015b; FDA 2015) дослідження репродуктивної токсичності не потрібні, тому вони не проводилися.
ембріотоксичність	Для доклінічної оцінки біосимілярів (EMA 2015b; FDA 2015) дослідження репродуктивної токсичності не потрібні, тому вони не проводилися.
пренатальна і постнатальна токсичність	Для доклінічної оцінки біосимілярів (EMA 2015b; FDA 2015) дослідження репродуктивної токсичності не потрібні, тому вони не проводилися.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не проводились
6) місцева переносимість	Згідно з відповідними керівними принципами (EMA, 2012; FDA, 2015; FDA, 2017) окремі дослідження місцевої переносимості препарату PF-06410293 не проводилися. У дослідженні повторних доз після введення препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) відмінностей у реакціях у місці ін'єкції не спостерігалось.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	не проводились
імунотоксичність	не проводились
дослідження механізмів дії	не проводились
лікарська залежність	не проводились
токсичність метаболітів	не проводились
токсичність домішок	не проводились
інше	не проводились
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	PF-06410293 розробляється як запропонований біологічно еквівалентний лікарський засіб (біосиміляр) на основі

	<p>моноклональних антитіл до препарату Абрілада, що продається в усьому світі як Humira®. Доклінічну стратегію оцінки еквівалентності препарату PF-06410293 препаратам Абрілада (США) та Абрілада (ЄС) було розроблено на основі відповідної інформації з нормативних керівних документів (EMA, 2012; FDA, 2015; FDA, 2017; ВООЗ, 2009), а також з урахуванням доклінічної інформації, яка була доступна для референтного препарату.</p> <p>Препарат PF-06410293 пройшов оцінку порівняно з ліцензованими препаратами, отриманими як з ЄС (Абрілада (ЄС)), так і з США (Абрілада (США)) як репрезентативними для глобальних поставок, у низці фармакологічних досліджень <i>in vitro</i>, а також порівняно з препаратом Абрілада (ЄС) у дослідженні токсичності <i>in vivo</i>, дослідженні повторних доз протягом 1-місяця в яванських макак (вид, який, як показав оригінальний препарат, був фармакологічно важливим).</p> <p>Фізико-хімічні та функціональні дані продемонстрували, що PF-06410293 був ідентичним до препаратів Абрілада (США) та Абрілада (ЄС) стосовно послідовності амінокислот, а також еквівалентним препаратам Абрілада (США) та Абрілада (ЄС) стосовно фізико-хімічних властивостей та відповіді в низці аналізів <i>in vitro</i>, які оцінювали біологічну активність на основі антиген-зв'язувального фрагмента (Fab) та функціональність на основі Fc-фрагментів. Зважаючи на сукупність цих доказів <i>in vitro</i>, фармакологічні дослідження <i>in vivo</i> для оцінки еквівалентності препарату PF-06410293 до препаратів Абрілада (США) або Абрілада (ЄС) не вважалися необхідними. Проте вплив препарату PF-06410293 порівняно з препаратом Абрілада (ЄС) на клітинність лімфоїдних фолікулів та зародкових центрів у селезінці як маркерів фармакологічної дії вивчали в дослідженні токсичності повторних доз.</p> <p>Токсикокінетичні показники препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС) оцінювали в межах дослідження токсичності повторних доз у яванських макак. Після щотижневого підшкірного введення препаратів PF-06410293 або Абрілада (ЄС) у дозі 157 мг/кг/тиждень середні профілі «концентрація–час» в сироватці крові та середні системні експозиції (за оцінкою значень <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{168}</math>) для PF-06410293 та Абрілада (ЄС) виявились подібними. Частота індукції АЛП становила 0 % (0/6 тварин) для PF-06410293 та 16,7 % (1/6 тварин) для Абрілада (ЄС). Цей результат не вплинув на загальну інтерпретацію токсикокінетики в цьому дослідженні.</p> <p>Також слід визнати, що високі концентрації препарату, присутні в зразках, могли перешкоджати виявленню АЛП. Препарати PF-06410293 та Абрілада (ЄС), які вводилися в дозі 157 мг/кг підшкірно один раз на тиждень протягом</p>
--	---



	<p>1 місяця (загалом 5 доз), переносилися добре. Реакції, пов'язані із застосуванням препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС), обмежувалися мікроскопічними змінами з мінімальним зниженням клітинності лімфоїдних фолікулів і зародкових центрів у селезінці, що відповідало зниженню рівня CD21, IgG та IgM-позитивних клітин, виявлених під час ІГХ-фарбування.</p> <p>Між групами, яким вводили PF-06410293 та Абрілада (ЄС) важливих відмінностей у частоті або тяжкості мікроскопічних змін не спостерігалось, а відповіді у групах виявилися подібними. Загалом дані вказують на те, що доклінічна біологічна активність препаратів PF-06410293, Абрілада (США) та Абрілада (ЄС) є подібною, а також свідчать про подібність системного впливу, утворення АЛП і біологічних змін in vivo в яванських макак під час застосування препаратів PF-06410293 та Абрілада (ЄС). Таким чином, доклінічні дані у поєднанні з іншими аналітичними/якісними та клінічними даними підтверджують сукупність доказів, які демонструють еквівалентність препарату PF-06410293 та препаратів Абрілада (США) й Абрілада (ЄС).</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>Tatyana Hlychenko</i></p> <p>1A2252AF904E4A4... (підпис)</p> <p><u>Тетяна Ільченко</u> (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 №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Абрілада розчин для ін'єкцій, 40 мг/0,8 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Каталент Індіана, ЛЛС, США; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Ірландія; СХЛ Фарма ЛЛС, США; Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія; Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія.
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, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе рандомізоване дослідження фази I у 3 паралельних групах для порівняння фармакокінетики разових доз препарату PF-06410293 й адаліумабу, виготовленого в ЄС і США, які призначалися здоровим учасникам чоловічої та жіночої статі. Протокол B5381007.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 вересня 2014 р. по 17 березня 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 360 пацієнтів фактична: 359
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль. • Порівняти фармакокінетику (ФК) препарату PF-06410293 з ФК адаліумабу-ЄС та ФК препарату PF-06410293 з ФК адаліумабу-США. Вторинні цілі. • Порівняти ФК препаратів адаліумабу-ЄС та адаліумабу-США. • Оцінити безпеку і переносимість разових доз.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити імуногенність.</li> </ul> <p>Це подвійне сліпе (відкрите для спонсора), рандомізоване (рандомізація у співвідношенні 1:1:1), порівняльне дослідження з 3 паралельними групами з вивченням ФК разових доз препаратів PF-06410293 та Хуміра® виробництва США (адаліумаб-США) та ЄС (адаліумаб-ЄС), що вводилися підшкірно (п/ш) здоровим добровольцям чоловічої й жіночої статі. Розмір вибірки для цього дослідження становив приблизно 108 пацієнтів, рандомізованих у кожену групу лікування на основі спостережуваної варіабельності в попередньому дослідженні (подвійне сліпе рандомізоване дослідження фази I у 3 паралельних групах для порівняння фармакокінетики препарату PF-06410293 й адаліумабу, виготовленого в ЄС і США, які призначалися здоровим учасникам [NCT01870986]). Щоб врахувати рівень результатів, які не піддаються оцінюванню, що становить приблизно 10 %, загальний обсяг вибірки був збільшений до приблизно 120 осіб у кожній групі лікування (загалом приблизно 360 осіб). Рандомізовані пацієнти були стратифіковані на 3 групи за масою тіла: &lt; 75 кг, від 75 кг до &lt; 90 кг і ≥ 90 кг. Призначене лікування вводилося кожному пацієнту за допомогою підшкірної (п/ш) ін'єкції в дозі 40 мг у перший день дослідження. Скринінг проводився протягом 28 днів. Пацієнтів госпіталізували в день дослідження -1, вони отримували дозу в день дослідження 1 і залишалися в окремих палатах включно до дня дослідження 8 (пацієнти могли залишатися в дослідницькому відділенні до дня 9 на розсуд дослідника). Фінальне оцінювання відбулося на 71-й день дослідження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Учасниками були здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 19,0 до 30,5 кг/м<sup>2</sup> і загальною масою тіла &gt; 60 кг (132 фунти). Здоровими вважали пацієнтів без клінічно значущих відхилень, виявлених за допомогою ретельного збирання анамнезу, повного фізикального обстеження, зокрема вимірювання артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях і клінічних лабораторних аналізів. Учасники мали отримати результати рентгенологічного обстеження грудної клітки, що свідчать про відсутність ознак поточного активного або перенесеного раніше (неактивного) туберкульозу, загальних інфекцій, серцевої недостатності, злоякісних новоутворень або інших клінічно значущих відхилень від норми, під час скринінгу або протягом 24 тижнів до 1-го дня дослідження, і розшифровану кваліфікованим лікарем-рентгенологом. До дослідження не включали осіб із наявністю на поточний момент або в анамнезі клінічно значущих захворювань із боку системи крові, нирок, ендокринної системи, легень, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, печінки, а також психічних, неврологічних, автоімунних або алергічних захворювань (включно з медикаментозною алергією, за винятком нелікованої, безсимптомної, сезонної алергії на момент</p>

	застосування препарату), або з онкологічними захворюваннями в анамнезі (за винятком у належний спосіб лікованої базальноклітинної або плоскоклітинної карциноми шкіри).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти отримували разову дозу досліджуваного препарату 40 мг після 8-годинного утримання від вживання їжі в день 1. Підготовлений персонал місця проведення випробування вводив пацієнтам досліджуваний препарат за допомогою п/ш ін'єкції в нижню частину живота пацієнта, відступивши 2 дюйми (5 см) від пупка. Під час ін'єкції досліджуваного препарату пацієнтам рекомендували не дивитися на виконання ін'єкції, щоб вони не бачили, що шприци різного кольору. Усі пацієнти мали утримуватися від лежання (за винятком випадків, коли це було необхідно для вимірювання АТ, частоти серцевих скорочень та ЕКГ), уживання їжі та інших напоїв, крім води, протягом перших 4 годин після застосування препарату. Препарати PF-06410293, адалімуаб-США та адалімуаб-ЄС були надані спонсором у формі одноразових попередньо наповнених шприців, що містять 40 мг/0,8 мл адалімумабу. Препарат PF-06410293 постачався у відкритому режимі, адалімуаб-США та адалімуаб-ЄС — у відповідній комерційній упаковці.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Усім пацієнтам застосовували препарат PF-06410293.
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовували
17. Критерії оцінки безпеки	Безпечність і переносимість препарату PF-06410193 оцінювали за побічними реакціями (ПР), серйозними побічними реакціями (СПР), лабораторними показниками клінічної безпеки, результатами фізикального обстеження, ЕКГ та основними показниками життєдіяльності.
18. Статистичні методи	<u>Фармакокінетика.</u> Односторонній аналіз дисперсії (ANOVA) з лікуванням як фактором був проведений для кожного природного логарифмічного трансформованого параметра ФК (область під профілем концентрації-часу в сироватці крові від 0 до 2 тижнів після дозування $[AUC_{0-2wk}]$ , область під профілем концентрація в сироватці крові від часу 0 до часової точки останньої кількісної концентрації $[AUC_t]$ , область під профілем концентрація в сироватці крові від часу 0 екстрапольована до нескінченного часу $[AUC_{inf}]$ або максимальна спостережувана концентрація в сироватці крові $[C_{max}]$ ) для кожного попарного порівняння. Оцінки середніх відмінностей (PF-06410293 мінус адалімуаб-ЄС; PF-06410293 мінус адалімуаб-США; або адалімуаб-ЄС мінус адалімуаб-США) і відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) були отримані з моделі. Середні різниці та ДІ для відмінностей були експоненціативні, щоб забезпечити оцінки співвідношення середніх геометричних та 90% ДІ для співвідношень. Подібність ПК для даного порівняння тест-

	<p>еталон була заявлена, якщо 90% Ді співвідношень тест-референс в <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-2wk}</math>, <math>AUC_t</math> і <math>AUC_{inf}</math> потрапляли в діапазон 80%-125%. Аналіз ПК проводився з набором аналізу за протоколом.</p> <p><u>Імуногенність.</u></p> <p>Аналіз даних ADA та NAb проводили з використанням повного набору аналізів. Для даних імуногенності відсоток суб'єктів з позитивними ADA і NAb були узагальнені для кожної з 3 груп лікування. Для суб'єктів з позитивним ADA та позитивним NAb також були описані величина (титр), час початку та тривалість відповіді ADA/NAb, наскільки це дозволяли дані. Крім того, потенційний вплив утворення ADA/NAb на профіль ФК адалімумабу вивчали окремо та оцінювали між групами з позитивним ADA/NAb та без нього.</p>																																																																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усього 362 пацієнти були рандомізовані в 1 з 3 груп досліджуваного лікування. 121 учасник отримали препарат PF-06410293, 119 учасників отримали адалімумаб, виготовлений у ЄС, і 119 учасників отримали адалімумаб, виготовлений у США. 3 пацієнти були рандомізовані в групу адалімумабу-США, але не отримали жодного досліджуваного препарату. Після введення дози 19 учасників припинили участь до завершення дослідження, зокрема, 5 учасників у групі препарату PF-06410293 і по 7 учасників у групах адалімумаб-США та адалімумаб-ЄС. 48 учасників були виключені з первинного ФК-аналізу (15 учасників у групі PF-06410293, 18 учасників у групі адалімумаб-США та 15 учасників у групі адалімумаб-ЄС). 1 пацієнт був переведений з одного місця проведення дослідження в інше.</p> <p>Демографічні характеристики наведені в таблиці 1 (вибірка для аналізу безпеки). Не було виявлено суттєвих відмінностей між середніми значеннями маси тіла, зросту чи ІМТ між когортами в обох популяціях.</p> <p><b>1. Демографічні характеристики (вибірка для аналізу безпеки)</b></p> <table border="1" data-bbox="635 1384 1465 1975"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF-06410293 (N = 121)</th> <th>Адалімумаб США (N = 119)</th> <th>Адалімумаб ЄС (N = 119)</th> <th>Загальна кількість (N = 359)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать, n (%):</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>74 (61,2)</td> <td>74 (62,2)</td> <td>78 (65,5)</td> <td>226 (63,0)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>47 (38,8)</td> <td>45 (37,8)</td> <td>41 (34,5)</td> <td>133 (37,0)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки), n (%):</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt; 18</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>18–25</td> <td>31 (25,6)</td> <td>40 (33,6)</td> <td>41 (34,5)</td> <td>112 (31,2)</td> </tr> <tr> <td>26–35</td> <td>54 (44,6)</td> <td>49 (41,2)</td> <td>41 (34,5)</td> <td>144 (40,1)</td> </tr> <tr> <td>36–45</td> <td>36 (29,8)</td> <td>30 (25,2)</td> <td>37 (31,1)</td> <td>103 (28,7)</td> </tr> <tr> <td>46–55</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>&gt; 55</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (СВ)</td> <td>31,4 (7,4)</td> <td>30,3 (7,5)</td> <td>30,2 (7,8)</td> <td>30,6 (7,5)</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>18–45</td> <td>18–45</td> <td>18–45</td> <td>18–45</td> </tr> </tbody> </table>		PF-06410293 (N = 121)	Адалімумаб США (N = 119)	Адалімумаб ЄС (N = 119)	Загальна кількість (N = 359)	Стать, n (%):					Чоловіча	74 (61,2)	74 (62,2)	78 (65,5)	226 (63,0)	Жіноча	47 (38,8)	45 (37,8)	41 (34,5)	133 (37,0)	Вік (роки), n (%):					< 18	0	0	0	0	18–25	31 (25,6)	40 (33,6)	41 (34,5)	112 (31,2)	26–35	54 (44,6)	49 (41,2)	41 (34,5)	144 (40,1)	36–45	36 (29,8)	30 (25,2)	37 (31,1)	103 (28,7)	46–55	0	0	0	0	> 55	0	0	0	0	Середнє значення (СВ)	31,4 (7,4)	30,3 (7,5)	30,2 (7,8)	30,6 (7,5)	Діапазон	18–45	18–45	18–45	18–45
	PF-06410293 (N = 121)	Адалімумаб США (N = 119)	Адалімумаб ЄС (N = 119)	Загальна кількість (N = 359)																																																														
Стать, n (%):																																																																		
Чоловіча	74 (61,2)	74 (62,2)	78 (65,5)	226 (63,0)																																																														
Жіноча	47 (38,8)	45 (37,8)	41 (34,5)	133 (37,0)																																																														
Вік (роки), n (%):																																																																		
< 18	0	0	0	0																																																														
18–25	31 (25,6)	40 (33,6)	41 (34,5)	112 (31,2)																																																														
26–35	54 (44,6)	49 (41,2)	41 (34,5)	144 (40,1)																																																														
36–45	36 (29,8)	30 (25,2)	37 (31,1)	103 (28,7)																																																														
46–55	0	0	0	0																																																														
> 55	0	0	0	0																																																														
Середнє значення (СВ)	31,4 (7,4)	30,3 (7,5)	30,2 (7,8)	30,6 (7,5)																																																														
Діапазон	18–45	18–45	18–45	18–45																																																														

	Раса, n (%):				
	Європеїдна	64 (52,9)	64 (53,8)	64 (53,8)	192 (53,5)
	Негроїдна	52 (43,0)	50 (42,0)	52 (43,7)	154 (42,9)
	Монголоїдна	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)	4 (1,1)
	Інше	3 (2,5)	4 (3,4)	2 (1,7)	9 (2,5)
	Маса тіла (кг):				
	Середнє значення (СВ)	76,4 (10,6)	76,9 (9,4)	76,8 (9,0)	76,7 (9,7)
	Діапазон	60,3–104,6	60,4–100,5	60,9–105,7	60,3–105,7
	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> :				
	Середнє значення (СВ)	25,7 (2,8)	25,6 (2,6)	25,8 (2,5)	25,7 (2,6)
	Діапазон	19,6–30,5	20,3–30,3	19,5–30,3	19,5–30,5
	Зріст (см):				
	Середнє значення (СВ)	172,2 (9,3)	173,3 (8,4)	172,6 (8,6)	172,7 (8,8)
	Діапазон	149,0–196,0	152,5–200,7	148,9–196,0	148,9–200,7
	Скорочення: ЄС — Європейський Союз; N — кількість пацієнтів, які піддаються оцінюванню; n — кількість пацієнтів, які відповідають визначеним критеріям; СВ — стандартне відхилення; США — Сполучені Штати Америки.				
<sup>a</sup> Індекс маси тіла розраховували як масу тіла (кг)/(зріст [см] × 0,01) <sup>2</sup> .					
20. Результати ефективності	<p>У цьому дослідженні не планувалося оцінювання ефективності.</p> <p><b>Результати оцінювання фармакокінетики й іммуногенності.</b></p> <p><u>Результати оцінювання фармакокінетики.</u></p> <p>Загалом аналіз даних ФК охоплював 311 пацієнтів, із яких 106, 101 і 104 пацієнти отримували препарат PF-06410293, адаліумаб-США й адаліумаб-ЄС відповідно.</p> <p>3 препарати дослідження продемонстрували порівнянний ФК-профіль, який характеризувався підвищенням концентрації препарату в сироватці крові після підшкірного введення, причому максимальна концентрація в сироватці досягалася приблизно через 5–6 днів із подальшим багатофазним зниженням концентрації препарату.</p> <p>Описова підсумкова статистика ФК-параметрів для препарату PF-06410293, адаліумабу-США та адаліумабу-ЄС представлена в таблиці 2. Відповідно до середніх значень параметрів залежності концентрації препарату від часу, середні розрахункові значення C<sub>max</sub>, AUC<sub>0–2wk</sub>, AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>inf</sub> були аналогічними для 3 препаратів дослідження, проте розрахункові значення цих параметрів для препарату PF-06410293 було дещо вищими. Міжіндивідуальна варіабельність кожного з ФК-параметрів, хоч і була значною, проте виявилася аналогічною для 3 препаратів дослідження, а значення коефіцієнту варіації становили відповідно 28–29 %, 26–29 %, 29–33 % і 33–40 % для C<sub>max</sub>, AUC<sub>0–2wk</sub>, AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>inf</sub>.</p>				

**Таблиця 2. Середні розрахункові значення ( $\pm$  СВ) фармакокінетичних параметрів препарату PF-06410293, адаліумабу-США та адаліумабу-ЄС (вибірка для аналізу популяції, що відповідає вимогам протоколу)**

Параметри (од. вим.)	PF-06410293	Адаліумаб США	Адаліумаб ЄС
	N = 106	N = 101	N = 104
N <sup>1</sup> , N <sup>2</sup>	106; 103	101; 99	104; 102
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	4,53 $\pm$ 1,27	4,04 $\pm$ 1,18	4,09 $\pm$ 1,17
T <sub>max</sub> (год)	120 (48; 362)	144 (48; 363)	132 (24; 336)
AUC <sub>0-2wk</sub> (мкг•год/мл)	1254 $\pm$ 348,01	1101 $\pm$ 289,57	1130 $\pm$ 332,50
AUC <sub>t</sub> (мкг•год/мл)	2586 $\pm$ 858,85	2281 $\pm$ 705,92	2392 $\pm$ 697,93
AUC <sub>inf</sub> (мкг•год/мл)	3113 $\pm$ 1254,0	2748 $\pm$ 1078,8	2886 $\pm$ 965,4
CL/F (мл/год)	15,27 $\pm$ 6,91	16,80 $\pm$ 6,29	15,76 $\pm$ 6,45
V <sub>z</sub> /F (мл)	6422 $\pm$ 2131,0	7095 $\pm$ 2347,4	7244 $\pm$ 3295,9
t <sub>1/2</sub> (год)	351,5 $\pm$ 188,78	346,2 $\pm$ 204,61	362,4 $\pm$ 200,83

Середнє арифметичне  $\pm$  СВ для всіх значень, крім: медіанних значень (діапазон) для T<sub>max</sub>.

Скорочення: AUC<sub>0-2wk</sub> — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до 2 тижнів після застосування дози; AUC<sub>inf</sub> — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0, екстрапольована до моменту часу, що дорівнює нескінченності; AUC<sub>t</sub> — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до моменту отримання останньої кількісно вимірюваної концентрації; C<sub>max</sub> — максимальна концентрація в сироватці крові, що спостерігалася; CL/F — уявний кліренс; ЄС — Європейський Союз; N — загальна кількість пацієнтів у групі лікування в зазначеній популяції; N<sup>1</sup> — кількість пацієнтів у групі лікування в зазначеній популяції, у яких визначали AUC<sub>0-2wk</sub>, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> і T<sub>max</sub>; N<sup>2</sup> — кількість пацієнтів у групі лікування в зазначеній популяції, у яких визначали AUC<sub>inf</sub>, CL/F, V<sub>z</sub>/F і t<sub>1/2</sub>, із чітко визначеною кінцевою фазою розподілу (що містить щонайменше 3 точки даних про залежність концентрації препарату від часу та з r<sup>2</sup>  $\geq$  0,9), що дає змогу надійно оцінити нахил термінальної фази кривої ( $\lambda$ ); r<sup>2</sup> — коефіцієнт детермінації; СВ — стандартне відхилення; США — Сполучені Штати Америки; V<sub>z</sub>/F — уявний об'єм розподілу.

Таблиця 3 підсумовує співвідношення скоригованих середніх геометричних значень і 90%-ві довірчі інтервали (ДІ) для первинних порівнянь. Для порівняння ФК-подібності препарату PF-06410293 до кожного з препаратів порівняння (адаліумаб-ЄС та адаліумаб-США) перевіряли, щоб 90%-ві ДІ для співвідношень між значеннями C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-2wk</sub>, AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>inf</sub> досліджуваного препарату та препарату порівняння перебували в межах попередньо визначеного діапазону прийнятності від 80,00 % до 125,00 %.

Крім того, для порівняння ФК-подібності адаліумабу-ЄС до адаліумабу-США перевіряли, щоб 90%-ві ДІ для

співвідношень між значеннями  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-2wk}$ ,  $AUC_t$  та  $AUC_{inf}$  для досліджуваного препарату та препарату порівняння перебували в межах попередньо визначеного діапазону прийнятності від 80,00 % до 125,00 %.

**Таблиця 3. Зведення статистичних порівнянь ФК-параметрів експозиції ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-2wk}$ ,  $AUC_t$  та  $AUC_{inf}$ ) між досліджуваним препаратом і препаратом порівняння**

Параметр (од. вим.)	Скориговані середні геометричні значення		Співвідно- шення (досліджува- ний препарат/ препарат порівняння) скоригованих середніх значень <sup>a</sup>	90%-й ДІ для співвідно- шення <sup>a</sup>
	Досліджу- ваний препарат	Препарат порівняння		
<b>PF-06410293 (досліджуваний препарат) порівняно з адалімуабом-ЄС (препарат порівняння)</b>				
$C_{max}$ (мкг/мл)	4,344	3,901	111,36	103,97– 119,27
$AUC_{0-2wk}$ (мкг•год/ мл)	1199	1072	111,88	104,19– 120,15
$AUC_{0-t}$ (мкг•год/ мл)	2430	2275	106,80	98,76–115,49
$AUC_{0-inf}$ (мкг•год/м л)	2866	2718	105,44	96,43–115,29
<b>PF-06410293 (досліджуваний препарат) порівняно з адалімуабом-США (препарат порівняння)</b>				
$C_{max}$ (мкг/мл)	4,344	3,891	111,64	104,18– 119,64
$AUC_{0-2wk}$ (мкг•год/ мл)	1199	1064	112,73	104,92– 121,12
$AUC_{0-t}$ (мкг•год/ мл)	2430	2172	111,87	103,39– 121,05
$AUC_{0-inf}$ (мкг•год/ мл)	2866	2556	112,12	102,47– 122,68
<b>Адалімуаб-ЄС (досліджуваний препарат) порівняно з адалімуабом-США (препарат порівняння)</b>				
$C_{max}$ (мкг/мл)	3,901	3,891	100,25	93,52–107,47
$AUC_{0-2wk}$ (мкг•год/ мл)	1072	1064	100,76	93,74–108,30
$AUC_{0-t}$ (мкг•год/ мл)	2275	2172	104,75	96,77–113,38



AUC <sub>0-inf</sub> (мкг•год/ мл)	2718	2556	106,34	97,17–116,37
<p>Скорочення: AUC<sub>0-2wk</sub> — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до 2 тижнів після застосування дози; AUC<sub>inf</sub> — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0, екстрапольована до моменту часу, що дорівнює нескінченності; AUC<sub>t</sub> — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до моменту отримання останньої кількісно вимірюваної концентрації; C<sub>max</sub> — максимальна концентрація, що спостерігається в сироватці крові; ДІ — довірчий інтервал; ЄС — Європейський Союз; ФК — фармакокінетика (фармакокінетичний); США — Сполучені Штати Америки.</p> <p><sup>a</sup> Співвідношення (і 90%-ві ДІ) виражені у відсотках.</p>				
<p><u>Результати оцінювання імуногенності.</u></p> <p>Із 359 пацієнтів, які отримали разову дозу призначеного досліджуваного препарату, у 355 пацієнтів було взято щонайменше 1 зразок для оцінювання імуногенності після введення дози, а в 340 пацієнтів (116, 112 та 112 пацієнтів у групах препарату PF-06410293, адаліумабу-США та адаліумабу-ЄС відповідно) завершили оцінювання імуногенності впродовж періоду до 10 тижнів включно (71-й день).</p> <p>У таблиці 4 представлено частоту формування АДА та НАТ за групами лікування. Загалом у 7 пацієнтів (1 пацієнт із групи препарату PF-06410293, жодного пацієнта з групи лікування адаліумабом-США та 6 пацієнтів у групі лікування адаліумабом-ЄС) були виявлені позитивні результати аналізу на АДА на початковому етапі, і вони залишалися позитивними протягом усього періоду збору даних. Серед 355 пацієнтів, у яких було взято принаймні 1 зразок для аналізу на АДА після введення дози, 268 зразків (75,5 %) виявилися позитивними. Із 268 пацієнтів із позитивними результатами аналізу на АДА 91 (76,5 %), 94 (79,7 %) та 83 пацієнти (70,3 %) належали до груп PF-06410293, адаліумабу-США та адаліумабу-ЄС відповідно.</p> <p>Відсоток пацієнтів із позитивним результатом аналізу на АДА збільшувався з плином часу протягом періоду збирання даних у всіх групах лікування. Із 268 пацієнтів із позитивним результатом аналізу на АДА після введення дози у 88 пацієнтів (32 з групи препарату PF-06410293, 31 із групи адаліумабу-США і 25 із групи адаліумабу-ЄС) не було виявлено АДА до 71-го дня дослідження. У 50 пацієнтів (16 із групи препарату PF-06410293, 19 із групи адаліумабу-США і 15 із групи адаліумабу-ЄС) АДА уперше виявлялися вже на 15-й день. Медіана максимальних титрів для всіх пацієнтів, які отримали позитивний результат аналізу на АДА після початку лікування, становила 3,05 для препарату PF-06410293 (n = 91), 2,80 для адаліумабу-США (n = 94) та 3,03 для адаліумабу-ЄС (n = 83).</p>				

Більшість (222 з 268) пацієнтів із позитивним результатом аналізу на АДА також мали позитивний результат на НАТ (77 із 91 пацієнта в групі PF-06410293, 74 з 94 пацієнтів у групі адаліумаб-США та 71 з 83 пацієнтів у групі адаліумаб-ЄС) (таблиця 4).

Рівень НАТ за часом взяття зразків був порівняним між 3 групами лікування. Медіана максимальних титрів для всіх пацієнтів, які отримали позитивний результат аналізу на НАТ, становила 1,62 для препарату PF-06410293 (n = 77), 1,63 для адаліумабу-США (n = 74) та 1,88 для адаліумабу-ЄС (n = 71). Розподіл пацієнтів за кожним із кватилів максимальних титрів НАТ також був подібним у 3 групах.

Загалом, 3 групи лікування мали зіставні профілі щодо АДА та НАТ.

**Таблиця 4. Зведення показників частоти виявлення АДА і НАТ у здорових осіб після одноразового підшкірного введення 40 мг препарату PF-06410293, адаліумабу-США або адаліумабу-ЄС**

Кількість учасників	PF-06410293 (N = 121)	Адаліумаб-США (N = 119)	Адаліумаб-ЄС (N = 119)	Загальна кількість (N = 359)
<b>Загальна частота виявлення АДА</b>				
Кількість (%) пацієнтів із принаймні 1 позитивним результатом аналізу на АДА після введення дози*	91/119 (76,5 %)	94/118 (79,7 %)	83/118 (70,3 %)	268/355 (75,5 %)
<b>Загальна частота виявлення НАТ</b>				
Кількість (%) пацієнтів із принаймні 1 позитивним результатом аналізу на НАТ після введення дози*	77/119 (64,7 %)	74/118 (62,7 %)	71/118 (60,2 %)	222/355 (62,5 %)

\*Відсоток (%) у знаменнику = загальна кількість пацієнтів, у яких було виявлено принаймні 1 результат аналізу АДА, який підлягає реєстрації, після введення дози.

Загалом у 4 пацієнтів (2, 1 та 1 з груп препарату PF-06410293, адаліумабу-США та адаліумабу-ЄС відповідно) було взято зразки для аналізу на АДА лише на вихідному рівні, тому дані цих пацієнтів не було охоплено розрахунком відсотків.

Скорочення: АДА — антитіла до лікарського препарату; ЄС — Європейський Союз; N — кількість пацієнтів; НАТ — нейтралізуючі антитіла; США — Сполучені Штати Америки.

## 21. Результати безпеки

Побічні реакції будь-якої причинної обумовленості.

Узагальнена інформація про частоту розвитку несерйозних ПР будь-якої причинної обумовленості, що виникли після початку лікування у  $\geq 5\%$  пацієнтів, за групами дослідження наведена в таблиці 5. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль (14 пацієнтів [11,6 %] у групі препарату PF-06410293; 13 пацієнтів [10,9 %] у групі адаліумабу-США; 12 пацієнтів [10,1 %] у групі адаліумабу-ЄС) та кашель (11 пацієнтів [9,1 %] у групі препарату PF-06410293; 9 пацієнтів [7,6 %] у групі адаліумабу-США; 2 пацієнти [1,7 %] у групі адаліумабу-ЄС). У восьми (8) пацієнтів (2,2 %) виникли реакції в місці введення (ін'єкційні реакції) (0 пацієнтів у групі PF-06410293; 6 пацієнтів [5,0 %] у групі адаліумабу-США; 2 пацієнти [1,7 %] у групі адаліумабу-ЄС).

**Таблиця 5. Частота розвитку несерйозних побічних реакцій, що виникли після початку лікування у  $\geq 5\%$  пацієнтів, будь-якої причинної обумовленості — вибірка для аналізу безпеки**

Кількість (%) учасників із ПР за СОК і ПТ згідно з MedDRA, V 18.0	PF-06410293	Адаліумаб США	Адаліумаб ЄС
<i>Кількість (%) учасників</i>			
Піддаються оцінюванню щодо ПР	121	119	119
З ПР	42 (34,7)	27 (22,7)	30 (25,2)
<b>Результати лабораторних досліджень та обстежень</b>	<b>14 (11,6)</b>	<b>8 (6,7)</b>	<b>9 (7,6)</b>
Підвищення активності креатинфосфокінази в крові	7 (5,8)	3 (2,5)	3 (2,5)
Зниження кількості нейтрофілів	7 (5,8)	5 (4,2)	6 (5,0)
<b>Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини</b>	<b>7 (5,8)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>4 (3,4)</b>
Біль у спині	7 (5,8)	1 (0,8)	4 (3,4)
<b>Порушення з боку нервової системи</b>	<b>14 (11,6)</b>	<b>13 (10,9)</b>	<b>12 (10,1)</b>
Головний біль	14 (11,6)	13 (10,9)	12 (10,1)
<b>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння</b>	<b>18 (14,9)</b>	<b>14 (11,8)</b>	<b>13 (10,9)</b>
Кашель	11 (9,1)	9 (7,6)	2 (1,7)
Закладеність носа	9 (7,4)	3 (2,5)	8 (6,7)
Біль у ротоглотці	7 (5,8)	6 (5,0)	4 (3,4)

Учасників ураховували тільки один раз для кожної групи захворювань у кожному рядку.

Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.

Скорочення: ПР — побічна реакція; ЄС — Європейський Союз; MedDRA — Медичний словник для регуляторної діяльності; СОК — системно-органний клас; США — Сполучені Штати Америки; V — версія.

Пов'язані з лікуванням побічні реакції.

Узагальнена інформація про частоту розвитку пов'язаних із лікуванням несерйозних ПР, що виникли після початку лікування у  $\geq 5\%$  пацієнтів, за групами дослідження наведена в таблиці 6. Єдиними пов'язаними з лікуванням побічними реакціями, які реєструвалися в  $\geq 5\%$  пацієнтів, були головний біль (4 пацієнти [3,3%] у групі препарату PF-06410293; 7 пацієнтів [5,9%] у групі адаліумабу-США; 8 пацієнтів [6,7%] у групі адаліумабу-ЄС) та зниження кількості нейтрофілів (7 пацієнтів [5,8%] у групі препарату PF-06410293; 5 пацієнтів [4,2%] у групі адаліумабу-США; 6 пацієнтів [5,0%] у групі адаліумабу-ЄС).

**Таблиця 6. Частота розвитку несерйозних побічних реакцій, що виникли після початку лікування у  $\geq 5\%$  пацієнтів, пов'язані з лікуванням — вибірка для аналізу безпеки**

Кількість (%) учасників із ПР за СОК і ПТ згідно з MedDRA, V 18.0	PF-06410293	Адаліумаб США	Адаліумаб ЄС
<i>Кількість (%) учасників</i>			
Піддаються оцінюванню щодо ПР з ПР	121 11 (9,1)	119 12 (10,1)	119 14 (11,8)
<b>Результати лабораторних досліджень та обстежень</b>	<b>7 (5,8)</b>	<b>5 (4,2)</b>	<b>6 (5,0)</b>
Зниження кількості нейтрофілів	7 (5,8)	5 (4,2)	6 (5,0)
<b>Порушення з боку нервової системи</b>	<b>4 (3,3)</b>	<b>7 (5,9)</b>	<b>8 (6,7)</b>
Головний біль	4 (3,3)	7 (5,9)	8 (6,7)

Учасників ураховували тільки один раз для кожної групи захворювань у кожному рядку.

Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.

Скорочення: ПР — побічна реакція; ЄС — Європейський Союз; MedDRA — Медичний словник для регуляторної діяльності; СОК — системно-органний клас; США — Сполучені Штати Америки; V — версія.

Летальні випадки, серйозні побічні реакції (СПР) і припинення застосування препарату через побічні реакції.

Під час дослідження летальних випадків не було. У жодного з пацієнтів не було виявлено СПР. Жоден учасник не припиняв участь у дослідженні (остаточно або тимчасово) та не отримував знижену дозу препарату через ПР.

Відхилення від норми результатів клініко-лабораторних досліджень.

Загалом у 197 пацієнтів (55,0 %) були виявлені відхилення від норми результатів клініко-лабораторних досліджень незалежно від вихідних значень, зокрема в 77 пацієнтів (64,2 %) із групи препарату PF-06410293, у 66 пацієнтів (55,5 %) із групи адалімумабу-США та в 54 пацієнтів (45,4 %) із групи адалімумабу-ЄС. Найчастіше повідомлялося про підвищення рівня креатинінази (КФК) (76 пацієнтів, 21,2 %), зменшення кількості нейтрофілів (51 пацієнт, 14,2 %) і підвищення рівня гемоглобіну в сечі (46 пацієнтів, 12,9 %).

Більшість відхилень від норми результатів клінічного та біохімічного аналізів крові були класифіковані як реакції 1-го ступеня тяжкості. Найпомітнішим відхиленням від норми результатів клінічного аналізу крові було зниження кількості нейтрофілів (58 пацієнтів — 1-й ступінь тяжкості, 16,2 %; 35 пацієнтів — 2-й ступінь тяжкості, 9,8 %; 7 пацієнтів — 3-й ступінь тяжкості, 2,0 %; 1 пацієнт — 4-й ступінь тяжкості, 0,3 %). Найпомітнішим відхиленням від норми результатів біохімічного аналізу крові був підвищений креатинін (268 пацієнтів — 1-й ступінь тяжкості, 74,9 %; 1 пацієнт — 2-й ступінь тяжкості, 0,3 %). За ступенем тяжкості найпомітнішим відхиленням від норми результатів біохімічного аналізу крові було підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК; 137 пацієнтів — 1-й ступінь тяжкості, 38,3 %; 36 пацієнтів — 2-й ступінь тяжкості, 10,1 %; 10 пацієнтів — 3-й ступінь тяжкості, 2,8 %; 11 пацієнтів — 4-й ступінь тяжкості, 3,1 %). У таблиці 7 представлені відхилення від норми результатів лабораторних досліджень 3 та 4 ступенів тяжкості.

**Таблиця 7. Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень 3 та 4 ступенів тяжкості — вибірка для аналізу безпеки**

Кількість (%) пацієнтів із відхиленнями від норми результатів лабораторних досліджень	PF-06410293 N = 120	Адалімумаб США N = 119	Адалімумаб ЄС N = 119	Загальна кількість N = 358
Зниження кількості нейтрофілів				
Ступінь 3	3 (2,5)	2 (1,7)	2 (1,7)	7 (2,0)
Ступінь 4	0	1 (0,8)	0	1 (0,3)

	<b>Підвищення активності КФК</b>				
	Ступінь 3	5 (4,2)	3 (2,5)	2 (1,7)	10 (2,8)
	Ступінь 4	3 (2,5)	4 (3,4)	4 (3,4)	11 (3,1)
	<b>Підвищення активності аланінамінотрансферази</b>				
	Ступінь 3	0	1 (0,8)	0	1 (0,3)
	<b>Підвищення активності аспартагамінотрансферази</b>				
	Ступінь 3	0	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,6)
	Пацієнти враховувались лише один раз за максимальним ступенем тяжкості. Скорочення: КФК — креатинфосфокіназа; ЄС — Європейський Союз; N — кількість пацієнтів, які піддаються оцінюванню; США — Сполучені Штати Америки.				
	22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження продемонструвало ФК-подібність препарату PF-06410293 до адаліумабу-США та адаліумабу-ЄС, а також подібність адаліумабу-ЄС до адаліумабу-США на основі попередньо визначених параметрів ФК, <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-2wk}</math>, <math>AUC_t</math> та <math>AUC_{inf}</math>, а також відповідність подібності ФК критеріям прийнятності від 80,00 до 125,00 %.</p> <p>Разова доза досліджуваного препарату (PF-06410293, адаліумаб-США чи адаліумаб-ЄС) загалом була безпечною та добре переносилася здоровими учасниками цього дослідження.</p> <p>Спостерігалася висока частота виявлення АДА і НАТ у здорових добровольців після введення разової дози 40 мг PF-06410293, адаліумабу-США або адаліумабу-ЄС. З групи лікування мали подібний профіль імуногенності з погляду частоти виявлення, титру та часу появи АДА і НАТ. Утворення АДА/НАТ впливає на розподіл препарату, з мінімальним впливом на показники <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-2wk}</math>, і більш значним впливом на показники <math>AUC_t</math> та <math>AUC_{inf}</math>. Вплив імуногенної відповіді на розподіл препарату виявився порівняним між 3 групами лікування. Як наслідок, не реєструвалося помітного впливу на оцінки ФК-подібності.</p>			

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

DocuSigned by:  
*Tatiana Ilchenko*  
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 №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Абрілада розчин для ін'єкцій, 40 мг/0,8 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Каталент Індіана, ЛЛС, США; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Ірландія; СХЛ Фарма ЛЛС, США; Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія; Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія.
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, порівняльне дослідження фази I у паралельних групах для оцінювання фармакокінетики разової дози препарату PF-06410293 після підшкірного введення за допомогою попередньо наповненого шприца або попередньо наповненої ручки здоровим дорослим учасникам (B5381005).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 21 січня 2016 р. по 22 червня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Загалом 164 учасників було рандомізовано в 1 з 2 груп досліджуваного лікування. 81 учасник отримував препарат PF-06410293 за допомогою попередньо наповненого шприца (ПНШ) (група А), а 83 учасники отримували препарат PF-06410293 за допомогою попередньо наповненої шприц-ручки (ПНШР) (група В).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною ціллю було порівняти фармакокінетику (ФК) разової дози препарату PF-06410293, що вводиться підшкірно за допомогою ПНШР (до складу якої входить ПНШ із препаратом PF-06410293) із ФК препарату, введеного за допомогою ПНШ, у здорових дорослих осіб.

	<p>Вторинні цілі полягали в оцінюванні безпеки та переносимості препарату PF-06410293, що вводиться підшкірно за допомогою ПНШР (до складу якої входить ПНШ), порівняно з препаратом, уведеним за допомогою ПНШ, а також оцінюванні повного профілю ФК після введення разової дози препарату PF-06410293 за допомогою ПНШР і ПНШ.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим дослідженням фази I, яке проводилося у 2 паралельних групах, за участю здорових дорослих чоловіків і жінок, розроблене для оцінювання порівнянності разової дози препарату PF-06410293 40 мг після підшкірного (п/ш) введення за допомогою ПНШ або ПНШР (до складу якої входить ідентичний ПНШ). Додатково оцінювали безпеку і місцеву переносимість препарату.</p> <p>Приблизно 164 пацієнти мали бути залучені та рандомізовані в співвідношенні 1:1 в одну з 2 досліджуваних груп для отримання разової дози препарату PF-06410293 40 мг — або в групу ПНШ (група А), або в групу ПНШР (група В).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Група А: приблизно 82 пацієнти, доза 40 мг п/ш, що вводилася за допомогою ПНШ.</li> <li>• Група В: приблизно 82 пацієнти, доза 40 мг п/ш, що вводилася за допомогою ПНШР (до складу якої входить ідентичний ПНШ).</li> </ul> <p>Рандомізація була стратифікована за 3 групами маси тіла на основі маси тіла в День -1, з мінімальною часткою 10 % пацієнтів у кожній із 3 груп маси тіла на основі маси тіла в День -1 (групи з низькою, середньою та високою масою тіла):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низька маса тіла (&gt; 50 кг, але ≤ 60 кг).</li> <li>• Середня маса тіла (&gt; 60 кг, але ≤ 80 кг).</li> <li>• Висока маса тіла (&gt; 80 кг).</li> </ul> <p>У кожній досліджуваній групі та в кожній групі маси тіла, в кожному місці проведення дослідження, послідовним пацієнтам через одного вводили дозу досліджуваного препарату або в нижню частину живота (50 % ін'єкцій), або у верхню частину передньої поверхні стегна (50 % ін'єкцій).</p> <p>Скринінг проводили протягом 28 днів перед введенням препарату. Пацієнти відвідували відділення клінічних досліджень (clinical research unit, CRU) у День -1 і були рандомізовані в той же день, якщо всі критерії включення/виключення були виконані, зокрема критерії щодо результатів лабораторних досліджень у День -1; потім кожен пацієнт отримував разову дозу препарату PF-06410293 в День 1 і залишався в окремій палаті у відділенні до завершення процедур дослідження в День 2. Незалежний експерт із безпеки оцінював місце ін'єкції через певні проміжки часу після ін'єкції, а пацієнт оцінював біль у місці ін'єкції за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). До 43-го дня включно, пацієнти з певною періодичністю повторно зверталися до CRU для оцінювання параметрів безпеки та забору крові для проведення відповідних лабораторних аналізів, визначення концентрації препарату в сироватці крові й оцінювання імуногенності в межах подальшого спостереження. Досягнення первинних кінцевих точок ФК</p>



	оцінювали через 2 тижні. Загальна тривалість участі в дослідженні для кожного пацієнта, за винятком скринінгу та будь-яких заходів у межах періоду подальшого спостереження після 43-го дня, становила приблизно 6 тижнів.
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь здорові жінки та чоловіки віком від 18 до 55 років включно з індексом маси тіла (ІМТ) від 17,5 до 32 кг/м <sup>2</sup> та загальною масою тіла > 50 кг (110 фунтів). До дослідження не залучали учасників із наявністю в поточний момент або в анамнезі демієлінізуючих захворювань нервової системи (зокрема розсіяного склерозу, неврити зорового нерва, синдрому Гієна — Барре), попереднім або поточним застосуванням антагоністів фактора некрозу пухлин (ФНП), включно з адаліумабом або будь-яким потенційним біологічно подібним до адаліумабу лікарським засобом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Для однієї п/ш ін'єкції користувалися ПНШ або ПНШР, за допомогою якого (якої) вводили досліджуваний препарат у шприці в повному об'ємі (0,8 мл), що відповідало 40 мг препарату PF-06410293. Після 8-годинного утримання від їжі пацієнти отримували призначений препарат у День 1, починаючи з моменту часу 0. Відповідно навчений персонал вводив препарат PF-06410293 за допомогою п/ш ін'єкції. Місце ін'єкції — нижня частина живота пацієнта, за винятком 2 дюймів навколо пупка, або верхня частина передньої поверхні стегна. Ін'єкцію не можна виконувати в ділянках із чутливою чи почервонілою шкірою, а також у ділянках, де є синці або ущільнення.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Усім пацієнтам застосовували препарат PF-06410293.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовувалася
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювання безпеки передбачало тест на туберкульоз QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, тест на вагітність, фізикальні обстеження, визначення основних показників життєдіяльності, електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях, оцінювання розвитку побічних реакцій (ПР), зокрема серйозних побічних реакцій (СПР), лабораторні аналізи та рентгенографію органів грудної клітки.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичний аналіз: Дев'яносто відсотків (90%) ДІ для досліджуваного (ПНШР) та референтного (ПНШ) співвідношення для площі під профілем часу концентрації в сироватці крові з часу від 0 до 2 тижнів після дозування (AUC <sub>0-2wk</sub> ) та максимальної спостережуваної концентрації в сироватці крові (C <sub>max</sub> ) були побудовані за логарифмічною шкалою з використанням стандартної процедури двостороннього тестування. Порівнянність ФК між групами дослідження 2 пристроїв вважалася продемонстрованою, якщо 90% ДІ для тестових співвідношень AUC <sub>0-2wk</sub> і C <sub>max</sub> потрапляли в попередньо визначену область прийняття біоеквівалентності 80,00-125,00%. Аналіз ФК проводився з популяцією за протоколом. Також, наведено співвідношення тест-референт та

	<p>відповідні їм 90% ДІ для площі під профілем концентрації-час сироватки крові від часу 0 до часу останньої кількісної концентрації (<math>AUC_{last}</math>) та площі під профілем концентрації, концентрації в сироватці крові від часу 0, екстрапольованого до нескінченного часу (<math>AUC_{inf}</math>); тест на біоеквівалентність не проводився.</p> <p><u>Аналіз імуногенності:</u></p> <p>Аналіз зразків АЛП та НАП слід було проводити лише в тому випадку, якщо існувала потреба в даних імуногенності, щоб допомогти інтерпретувати результати ФК або безпеки. Дані АЛП та НАП мали бути узагальнені за групою лікування та часовою точкою збору зразків. Описова статистика, включаючи частоту, відсоток суб'єктів, які отримали позитивний результат тесту на АЛП, і відсоток АЛП-позитивних суб'єктів, які отримали позитивний результат тесту на НАП, також були узагальнені за групами лікування. Суб'єкт з позитивним результатом АЛП або НАП був визначений як той, хто мав принаймні 1 зразок після дози, який дав позитивний результат протягом 6-тижневої фази дослідження, незалежно від АЛП або НАП статус до дози. Для суб'єктів, які отримали позитивний результат тесту на АЛП або НАП, також слід було описати величину (титр) і час початку відповіді АЛП або НАП. Оскільки 2 групи суб'єктів були відібрані для тестування на імуногенність (суб'єкти з реакцією на місце ін'єкції [ISR] та/або висипом АЕ, а також відповідні контрольні групи), відсоток суб'єктів, які отримали позитивний результат на АЛП та НАП, були підсумовані для кожної групи.</p> <p><u>Аналіз переносимості місця ін'єкції.</u></p> <p>Переносимість місця ін'єкції оцінювалася за допомогою:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· середній біль у місці ін'єкції протягом 24 годин після введення дозування, оцінений суб'єктом за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), порівнювався для ін'єкції ПНШ або ПНШР, а також для 2 місць ін'єкцій за допомогою кожного пристрою;</li><li>· середня переносимість місця ін'єкції за допомогою модифікованої шкали Дрейза Numerical Grade (для еритеми) протягом 24 годин після введення дози, оціненої незалежним оцінювачем безпеки, порівнювалася для ін'єкції ПНШ або ПНШР та для 2 місць ін'єкцій за допомогою кожного пристрою.</li></ul> <p>Описова статистика повинна була бути проведена для того, щоб узагальнити переносимість місця ін'єкції.</p> <p>Загалом, для безперервних або кількісних параметрів описова статистика включала n (розмір вибірки), середнє значення, стандартне відхилення (СВ), медіанне значення, мінімальне та максимальне. Ці описові статистичні дані повинні були бути обчислені за пристроєм і місцем ін'єкції. Для переносимості місця ін'єкції для кожного параметра слід було розрахувати середню різницю та 95% ДІ середньої різниці між 2 пристроями та 2 місцями ін'єкції.</p> <p>Для двійкових (так/ні) та інших категорійних змінних підсумки включали n (розмір вибірки), частоту (кількість) та відсоток. Ці підсумки повинні були повідомлятися за пристроєм та/або</p>
--	--

	<p>місцем ін'єкції. Підсумки повинні були бути надані для окремих часових точок і для загального періоду вимірювання.</p> <p>Аналіз безпеки: дані про безпеку були повідомлені відповідно до стандартів звітності спонсора.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>82 пацієнти були чоловічої статі та 82 — жіночої. Більшість пацієнтів були європеїдної раси (129 із 164 пацієнтів, 78,7 %). Не було виявлено суттєвих відмінностей за групою маси тіла, середньою масою тіла на момент скринінгу, зростом або ІМТ залежно від місця ін'єкції в групах лікування. Середній вік становив 36,6 року (діапазон від 20 до 55 років), середня маса тіла на момент скринінгу — 75,8 кг (діапазон від 53,9 до 99,3 кг), середній ІМТ — 27,0 кг/м<sup>2</sup> (діапазон від 18,0 до 31,9 кг/м<sup>2</sup>).</p>
20. Результати ефективності	<p>У цьому дослідженні оцінювання ефективності не проводилося. Результати оцінювання фармакокінетики та реакцій у місці введення наведені далі.</p> <p><u>Результати оцінювання фармакокінетики.</u></p> <p>Серед 163 пацієнтів, охоплених первинним аналізом даних ФК, 48 і 58 пацієнтів у групах ПНШ і ПНШР відповідно мали чітко визначену термінальну фазу розподілу, тому в цих пацієнтів виконували оцінювання <math>AUC_{inf}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math> і <math>t_{1/2}</math>.</p> <p>2 групи дослідження продемонстрували порівнянний ФК-профіль, який характеризувався підвищенням концентрації препарату в сироватці крові після підшкірного введення, причому <math>C_{max}</math> в сироватці досягалася приблизно через 6–7 днів із подальшим багатофазним зниженням концентрації препарату.</p> <p>Середні значення (<math>\pm</math> стандартне відхилення [СВ]) параметрів ФК препарату PF-06410293, який вводили за допомогою ПНШ і ПНШР, наведені в таблиці 1. Відповідно до середніх значень профілю залежності концентрації від часу, середні розрахункові значення <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-2wk}</math>, <math>AUC_{last}</math> та <math>AUC_{inf}</math> були подібними у 2 групах дослідження. Міжіндивідуальна варіабельність кожного з ФК-параметрів була аналогічною для 2 груп дослідження, а значення % КВ становили відповідно 29–30 %, 28–30 %, 31–35 % і 32–36 % для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-2wk}</math>, <math>AUC_{last}</math> та <math>AUC_{inf}</math>.</p>

**Таблиця 1. Середні арифметичні ( $\pm$  СВ) розрахункові значення фармакокінетичних параметрів препарату PF-06410293**

Параметри (од. вим.)	Група А ПНШ (PF-06410293)	Група В ПНШР (PF-06410293)
Пацієнти, n	80	83
$C_{max}$ (мкг/мл)	4,344 $\pm$ 1,2845	4,654 $\pm$ 1,3372
$T_{max}$ (год) <sup>a</sup>	166 (47,7; 674)	142 (45,4; 336)
$AUC_{0-2wk}$ (мкг•год/мл)	1155 $\pm$ 342,28	1211 $\pm$ 333,32
$AUC_{last}$ (мкг•год/мл)	2227 $\pm$ 696,19	2241 $\pm$ 792,06
$AUC_{inf}$ (мкг•год/мл) <sup>b</sup>	2291 $\pm$ 823,86	2336 $\pm$ 757,19
CL/F (мл/год) <sup>b</sup>	19,73 $\pm$ 6,9851	19,42 $\pm$ 7,7828
$V_z/F$ (мл) <sup>b</sup>	5472 $\pm$ 2043,4	5282 $\pm$ 2010,2
$t_{1/2}$ (год) <sup>b</sup>	210,1 $\pm$ 84,545	209,2 $\pm$ 96,734

Скорочення:  $AUC_{0-2wk}$  — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до 2 тижнів після застосування дози;  $AUC_{inf}$  — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0, екстрапольована до моменту часу, що дорівнює нескінченності;  $AUC_{last}$  — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до моменту часу останньої кількісно вимірюваної концентрації; CL/F — уявний кліренс;  $C_{max}$  — максимальна концентрація, що спостерігається в сироватці крові; год — година(-и); n — кількість пацієнтів; ПНШР — попередньо наповнена шприц-ручка; ПНШ — попередньо наповнений шприц;  $r^2$  — коефіцієнт детермінації (міра допасованості) статистичної моделі регресії; СВ — стандартне відхилення;  $t_{1/2}$  — термінальний період напіввиведення;  $T_{max}$  — час досягнення максимальної концентрації в сироватці крові;  $V_z/F$  — уявний об'єм розподілу.

a. Медіана (діапазон) значень наведена для  $T_{max}$ .

b. Кількість пацієнтів із чітко визначеною термінальною фазою (що містила щонайменше 3 точки даних кривої залежності концентрації від часу та мала  $r^2 \geq 0,9$ ), що давала змогу надійно оцінити  $AUC_{inf}$ , CL/F,  $V_z/F$  і  $t_{1/2}$ , становила 48 і 58 для груп, які отримували препарат за допомогою ПНШ і ПНШР відповідно.

У таблиці 2 підсумовані співвідношення скоригованих середніх геометричних значень та 90%-ві ДІ для порівняння первинних ( $C_{max}$  та  $AUC_{0-2wk}$ ) і вторинних ( $AUC_{last}$  та  $AUC_{inf}$ ) кінцевих точок. Під час порівняння ФК у 2 групах дослідження, у яких застосовували різні засоби введення препарату, 90%-ві ДІ для співвідношень первинних ( $C_{max}$  і  $AUC_{0-2wk}$ ) кінцевих точок оцінювання ФК для досліджуваного препарату та препарату порівняння перебували в межах попередньо визначеного діапазону прийнятності від 80,00 % до 125,00 %.

**Таблиця 2. Зведення статистичних порівнянь фармакокінетичних параметрів експозиції ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-2wk}$ ,  $AUC_{last}$  та  $AUC_{inf}$ ) між групами досліджуваного препарату та препарату порівняння**

Параметр (од. вим.)	Скориговані середні геометричні значення		Співвідношення (досліджуваний препарат/препарат порівняння) скоригованих середніх значень <sup>a</sup>	90%-й ДІ для співвідношення <sup>a</sup>
	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння		

ПНШР (досліджуваний) порівняно з ПНШ (порівняння)

$C_{max}$ (мкг/мл)	4,454	4,134	107,74	99,16–117,06
$AUC_{0-2wk}$ (мкг•год/мл)	1150	1097	104,89	95,76–114,89
$AUC_{last}$ (мкг•год/мл)	2042	2101	97,23	86,75–108,98
$AUC_{inf}$ (мкг•год/мл)	2203	2154	102,27	91,12–114,78

Скорочення:  $AUC_{0-2wk}$  — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до 2 тижнів після застосування дози;  $AUC_{inf}$  — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0, екстрапольована до моменту часу, що дорівнює нескінченності;  $AUC_{last}$  — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу в сироватці крові з моменту часу 0 до моменту часу останньої кількісно вимірюваної концентрації; ДІ — довірчий інтервал;  $C_{max}$  — максимальна концентрація, що спостерігається в сироватці крові; ПНШР — попередньо наповнена шприц-ручка; ПНШ — попередньо наповнений шприц; ФК — фармакокінетика (фармакокінетичний).

<sup>a</sup>Співвідношення (і 90%-ві ДІ) були виражені у відсотках.

**Результати щодо реакції в місці ін'єкції:** вторинною кінцевою точкою для оцінювання пацієнтом болю в місці ін'єкції була середня кількісна оцінка болю протягом 24 годин після введення дози за ВАШ 100 мм завдовжки; у такий спосіб порівнювали ін'єкції за допомогою ПНШ або ПНШР, а також 2 місця ін'єкції за допомогою кожного із засобів введення. Біль у місці в моменти часу після ін'єкції залежно від засобу введення та місця ін'єкції наведено в таблиці 3. Біль у місці ін'єкції був подібним у 2 досліджуваних групах у всіх моментах часу та для 2 місць ін'єкції, із тенденцією до менш вираженого болю безпосередньо після ін'єкції в ділянці стегна в підгрупі, у якій використовували ПНШР.

**Таблиця 3. Зведені дані щодо болю в місці ін'єкції (у мм за ВАШ) після ін'єкції залежно від засобу введення та місця ін'єкції**

Час після введення дози	Місце ін'єкції	Група А ПНШ (PF-06410293) N = 81			Група В ПНШР (PF-06410293) N = 83			Загальна кількість N = 164		
		n	Середнє значення (СВ)	Медіана (діапазон)	n	Середнє значення (СВ)	Медіана (діапазон)	n	Середнє значення (СВ)	Медіана (діапазон)
0 хв	Живіт (N1 = 81)	37	7,89 (9,06)	4,0 (0–30)	44	10,11 (12,95)	5,0 (0–55)	81	9,10 (11,33)	5,0 (0–55)
	Стегно (N1 = 83)	44	10,07 (13,29)	4,0 (0–60)	39	3,44 (4,33)	2,0 (0–19)	83	6,95 (10,60)	3,0 (0–60)
	Загальна кількість (N1 = 164)	81	9,07 (11,53)	4,0 (0–60)	83	6,98 (10,39)	3,0 (0–55)	164	8,01 (10,99)	4,0 (0–60)
15 хв	Живіт (N1 = 81)	37	1,92 (2,73)	1,0 (0–13)	44	3,11 (4,62)	1,0 (0–18)	81	2,57 (3,90)	1,0 (0–18)
	Стегно (N1 = 83)	44	1,84 (2,38)	1,0 (0–12)	39	1,64 (1,90)	1,0 (0–10)	83	1,75 (2,16)	1,0 (0–12)
	Загальна кількість (N1 = 164)	81	1,88 (2,53)	1,0 (0–13)	83	2,42 (3,66)	1,0 (0–18)	164	2,15 (3,16)	1,0 (0–18)

1 год	Живіт (N1 = 81)	37	1,59 (2,29)	1,0 (0-10)	44	1,59 (2,46)	1,0 (0-13)	81	1,59 (2,37)	1,0 (0-13)
	Стегно (N1 = 83)	44	1,14 (1,65)	0,0 (0-7)	39	1,44 (1,82)	1,0 (0-10)	83	1,28 (1,73)	1,0 (0-10)
	Загальна кількість (N1=164)	81	1,35 (1,97)	1,0 (0-10)	83	1,52 (2,17)	1,0 (0-13)	164	1,43 (2,07)	1,0 (0-13)
3 год	Живіт (N1 = 81)	37	1,16 (2,08)	0,0 (0-11)	44	1,45 (2,18)	1,0 (0-12)	81	1,32 (2,13)	1,0 (0-12)
	Стегно (N1 = 83)	44	1,50 (2,05)	1,0 (0-8)	39	1,46 (2,36)	1,0 (0-14)	83	1,48 (2,19)	1,0 (0-14)
	Загальна кількість (N1=164)	81	1,35 (2,06)	0,0 (0-11)	83	1,46 (2,25)	1,0 (0-14)	164	1,40 (2,15)	1,0 (0-14)
8 год	Живіт (N1 = 81)	36	1,03 (1,87)	0,0 (0-10)	44	1,14 (1,56)	1,0 (0-7)	80	1,09 (1,70)	1,0 (0-10)
	Стегно (N1 = 83)	44	1,14 (1,68)	0,5 (0-8)	39	1,21 (1,32)	1,0 (0-7)	83	1,17 (1,51)	1,0 (0-8)
	Загальна кількість (N1=164)	80	1,09 (1,76)	0,0 (0-10)	83	1,17 (1,45)	1,0 (0-7)	163	1,13 (1,60)	1,0 (0-10)
12 год	Живіт (N1 = 81)	36	0,83 (1,18)	0,0 (0-4)	44	1,11 (1,63)	1,0 (0-7)	80	0,99 (1,45)	0,5 (0-7)
	Стегно (N1 = 83)	44	1,34 (1,98)	0,0 (0-8)	39	1,13 (1,36)	1,0 (0-7)	83	1,24 (1,71)	1,0 (0-8)
	Загальна кількість (N1=164)	80	1,11 (1,68)	0,0 (0-8)	83	1,12 (1,50)	1,0 (0-7)	163	1,12 (1,58)	1,0 (0-8)
24 год	Живіт (N1 = 81)	37	0,73 (0,99)	0,0 (0-3)	44	1,43 (2,51)	1,0 (0-15)	81	1,11 (1,99)	1,0 (0-15)
	Стегно (N1 = 83)	44	1,32 (2,02)	0,0 (0-8)	39	1,44 (2,48)	1,0 (0-15)	83	1,37 (2,23)	1,0 (0-15)
	Загальна кількість (N1=164)	81	1,05 (1,65)	0,0 (0-8)	83	1,43 (2,48)	1,0 (0-15)	164	1,24 (2,11)	1,0 (0-15)

Скорочення: N — кількість пацієнтів у групі лікування в зазначеній популяції; N1 — кількість пацієнтів для кожного місця ін'єкції у зазначеній популяції; n — кількість пацієнтів, у яких біль у місці ін'єкції оцінювався після ін'єкції; ПНШР — попередньо наповнена ручка; ПНШ — попередньо наповнений шприц; СВ — стандартне відхилення; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

Вторинною кінцевою точкою для оцінювання незалежним експертом із безпеки переносимості в місці ін'єкції за модифікованим тестом Дрейза була числова оцінка еритеми в місці ін'єкції (за шкалою від 0 до 4) із використанням середньої оцінки в кожному моменті часу протягом 24 годин після введення дози для порівняння ін'єкцій за допомогою ПНШ або ПНШР, а також для 2 місць ін'єкції із використанням кожного засобу введення. Жодна оцінка за тестом Дрейза не мала числового значення, більшого за 1, що означає «слідова реакція — ледь помітний рожевий колір». Засліплений експерт із безпеки не зафіксував у жодного учасника дослідження еритеми в місці ін'єкції через 3 та 24 години після введення дози. Еритема в місці ін'єкції була порівнянною у всіх моментах часу для кожного засобу введення та місця ін'єкції. Найменш виражена еритема в місці ін'єкції безпосередньо після введення дози (через 1 годину) спостерігалася в разі ін'єкцій препарату за допомогою

ПНШ у стегно. Числова оцінка за модифікованим тестом Дрейза (для еритеми) через певний час після ін'єкції залежно від засобу введення та місця ін'єкції наведена в таблиці 4.

**Таблиця 4. Зведені дані щодо числової оцінки за модифікованим тестом Дрейза (для еритеми) у період після ін'єкції залежно від засобу введення та місця ін'єкції**

Час після введення дози	Місце ін'єкції	Група А ПНШ (PF-06410293) N = 81			Група В ПНШР (PF-06410293) N = 83			Загальна кількість N = 164		
		n	Середнє значення (СВ)	Медіана (діапазон)	n	Середнє значення (СВ)	Медіана (діапазон)	n	Середнє значення (СВ)	Медіана (діапазон)
1 год	Живіт (N1 = 81)	37	0,054 (0,2292)	0 (0-1)	44	0,068 (0,2550)	0 (0-1)	81	0,062 (0,2422)	0 (0-1)
	Стегно (N1 = 83)	43	0,023 (0,1525)	0 (0-1)	39	0,026 (0,1601)	0 (0-1)	82	0,024 (0,1552)	0 (0-1)
	Загальна кількість (N1 = 164)	80	0,038 (0,1912)	0 (0-1)	83	0,048 (0,2155)	0 (0-1)	163	0,043 (0,2034)	0 (0-1)
3 год	Живіт (N1 = 81)	37	0	0 (0-0)	44	0	0 (0-0)	81	0	0 (0-0)
	Стегно (N1 = 83)	43	0	0 (0-0)	39	0	0 (0-0)	82	0	0 (0-0)
	Загальна кількість (N1 = 164)	80	0	0 (0-0)	83	0	0 (0-0)	163	0	0 (0-0)
8 год	Живіт (N1 = 81)	36	0	0 (0-0)	44	0,023 (0,1508)	0 (0-1)	80	0,013 (0,1118)	0 (0-1)
	Стегно (N1 = 83)	44	0,023 (0,1508)	0 (0-1)	39	0	0 (0-0)	83	0,012 (0,1098)	0 (0-1)
	Загальна кількість (N1 = 164)	80	0,013 (0,1118)	0 (0-1)	83	0,012 (0,1098)	0 (0-1)	163	0,012 (0,1104)	0 (0-1)
12 год	Живіт (N1 = 81)	36	0	0 (0-0)	44	0,023 (0,1508)	0 (0-1)	80	0,013 (0,1118)	0 (0-1)
	Стегно (N1 = 83)	44	0,045 (0,2107)	0 (0-1)	39	0	0 (0-0)	83	0,024 (0,1543)	0 (0-1)
	Загальна кількість (N1 = 164)	80	0,025 (0,1571)	0 (0-1)	83	0,012 (0,1098)	0 (0-1)	163	0,018 (0,1348)	0 (0-1)
24 год	Живіт (N1 = 81)	37	0	0 (0-0)	44	0	0 (0-0)	81	0	0 (0-0)
	Стегно (N1 = 83)	44	0	0 (0-0)	39	0	0 (0-0)	83	0	0 (0-0)
	Загальна кількість (N1 = 164)	81	0	0 (0-0)	83	0	0 (0-0)	164	0	0 (0-0)

Скорочення: N — кількість пацієнтів у групі лікування в зазначеній популяції; N1 — кількість пацієнтів для кожного місця ін'єкції у зазначеній популяції; n — кількість пацієнтів із числовою оцінкою еритеми за модифікованим тестом Дрейза (діапазон 0-4) після ін'єкції; ПНШР — попередньо наповнена шприц-ручка; ПНШ — попередньо наповнений шприц; СВ — стандартне відхилення.

21. Результати безпеки

2 пацієнти в групі ПНШ припинили участь у дослідженні через те, що пацієнт був втрачений для подальшого спостереження, або через відмову пацієнта від участі в дослідженні відповідно.

Зі 164 пацієнтів 1 пацієнт із групи ПНШ був виключений із популяції, що відповідає вимогам протоколу. У всіх пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, були проаналізовані параметри безпеки; повна вибірка для аналізу (ПВА) та популяція для оцінювання безпеки виявилися ідентичними, оскільки всі пацієнти отримували препарат у належній дозі та в належний спосіб.

Загалом, у 60 зі 164 пацієнтів (36,6 %) спостерігалися побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРВППЛ), будь-якої причинної обумовленості (31 пацієнт [38,3 %] у групі ПНШ та 29 пацієнтів [34,9 %] у групі ПНШР). Жоден учасник не припиняв участь у дослідженні (остаточно або тимчасово) та не отримував знижену дозу препарату через ПР. Під час цього дослідження випадків смерті зареєстровано не було.

В 1 пацієнта виникла СПР (група ПНШ), яку дослідник оцінив як не пов'язану з досліджуваним лікуванням. Під час цього дослідження не повідомлялося про жодну пов'язану з лікуванням СПР. СПР будь-якої причинної обумовленості представлено в таблиці 5. Несерйозні ПР будь-якої причинної обумовленості, що виникли після початку лікування у > 5 % пацієнтів, наведені в таблиці 6.

**Таблиця 5. Зведена інформація про серйозні побічні реакції, що виникли після початку лікування, за системно-органими класами та переважним терміном (будь-якої причинної обумовленості)**

Кількість (%) пацієнтів	Група А ПНШ (PF- 06410293) n (%)	Група В ПНШР (PF-06410293) n (%)
Піддаються оцінюванню щодо ПР	81	83
З ПР	1 (1,2)	0
<b>Кількість (%) пацієнтів із ПР за системно-органим класом і переважним терміном MedDRA (версія 19.0)</b>		
<b>Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>0</b>
Розрив кістки яєчника	1 (1,2)	0

Учасників ураховували тільки один раз для кожної групи захворювань у кожному рядку.

Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.

Скорочення: ПР — побічна реакція; MedDRA — Медичний словник для регуляторної діяльності; n — кількість пацієнтів; ПНШР — попередньо наповнена шприц-ручка; ПНШ — попередньо наповнений шприц.

**Таблиця 6. Зведена інформація про несерйозні побічні реакції, що виникли після початку лікування в > 5 % пацієнтів, за системно-органими класами та переважним терміном (будь-якої причинної обумовленості)**



	Кількість (%) пацієнтів	Група А ПНШ (PF-06410293) n (%)	Група В ПНШР (PF-06410293) n (%)
	Піддаються оцінюванню щодо ПР	81	83
	З ПР	11 (13,6)	10 (12,0)
	<b>Кількість (%) пацієнтів із ПР за системно-органним класом і переважним терміном MedDRA (версія 19.0)</b>		
	<b>Порушення з боку нервової системи</b>	<b>11 (13,6)</b>	<b>10 (12,0)</b>
	Головний біль	11 (13,6)	10 (12,0)
	<p>Учасників урахували тільки один раз для кожної групи захворювань у кожному рядку.</p> <p>Містить усі дані, зібрані з моменту застосування першої дози досліджуваного препарату.</p> <p>Скорочення: ПР — побічна реакція; MedDRA — Медичний словник для регуляторної діяльності; n — кількість пацієнтів; ПНШР — попередньо наповнена шприц-ручка; ПНШ — попередньо наповнений шприц.</p> <p>Жодне з відхилень від норми основних показників життєдіяльності, параметрів/змін ЕКГ і результатів фізикального обстеження не вважалося клінічно значущим, і жодне з них не було зареєстровано як ПР.</p> <p>2 скарги на медичні пристрої для ін'єкцій, пов'язані з неможливістю зробити ін'єкцію, були зареєстровані в групі введення препарату PF-06410293 за допомогою ПНШР після спроби її використання 2 пацієнтами. Обом пацієнтам доза препарату була успішно введена тим самим співробітником місця проведення дослідження за допомогою нової ПНШР. Співробітник місця проведення дослідження повідомив про те, що обом пацієнтам не вдалося натиснути заблоковану кнопку ін'єкції на ПНШР, попри те, що вони дотримувалися інструкції із застосування до цього кроку, як і інші пацієнти, які виконали ін'єкції успішно. Обидві ПНШР були повернуті компанії Pfizer для механічної перевірки та були визнані механічно неушкодженими. Отже, остаточна оцінка скарги на медичний пристрій була сформульована як «помилка користувача».</p>		
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Це дослідження продемонструвало порівнянність ФК препарату PF-06410293 у разі п/ш введення за допомогою ПНШ або ПНШР. 90%-ві ДІ для співвідношень основних параметрів ФК (<math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-2wk}</math>) досліджуваного препарату та препарату порівняння (PF-06410293 у ПНШР проти PF-06410293 у ПНШ) перебували в межах попередньо визначених критеріїв еквівалентності ФК у діапазоні від 80,00 % до 125,00 %. Профілі залежності концентрації препарату від часу були порівнянними для 2 засобів введення.</li> <li>• Разова доза досліджуваного препарату PF-06410293, введена за допомогою ПНШ або ПНШР, була загалом безпечною та добре переносилася в разі введення в живіт</li> </ul>		

	<p>або стегно здоровим пацієнтам у межах цього дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ін'єкції препарату PF-06410293 як за допомогою ПНШ, так і за допомогою ПНШР переносилися добре. Біль у місці ін'єкції був подібним у 2 досліджуваних групах у всіх моментах часу та для 2 місць ін'єкції, із тенденцією до менш вираженого болю безпосередньо після ін'єкції в ділянці стегна в пацієнтів, у яких використовували ПНШР.</li><li>• Жодна оцінка за тестом Дрейза не мала числового значення, більшого за 1, що означає «слідова реакція — ледь помітний рожевий колір». Еритема в місці ін'єкції була порівнянною в усі моменти часу, причому найменш виражена еритема безпосередньо після ін'єкції спостерігалася в разі ін'єкції за допомогою ПНШ у стегно.</li></ul>
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

DocuSigned by:  
*Tatiana Ilchenko*

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 №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Абрілада розчин для ін'єкцій, 40 мг/0,8 мл
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн
3. Виробник	Каталент Індіана, ЛЛС, США; Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Ірландія; СХЛ Фарма ЛЛС, США; Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія; Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія.
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3 для оцінки ефективності та безпеки препарату PF-06410293 й адалімумабу в комбінації з метотрексатом для лікування пацієнтів з активним ревматоїдним артритом від помірного до тяжкого ступеня, у яких спостерігалася недостатня відповідь на терапію метотрексатом.  Протокол B5381002.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 25 червня 2015 р. до 06 грудня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бразилія, Болгарія, Колумбія, Чеська Республіка, Естонія, Грузія, Німеччина, Угорщина, Японія, Литва, Мексика, Нова Зеландія, Перу, Польща, Республіка Корея, Російська

	Федерація, Сербія, Південна Африка, Іспанія, Тайвань, Україна, Сполучене Королівство, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: 560 фактична: 597
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна:</b> порівняти ефективність лікування препаратом Абрилада (PF-06410293) та адаліумабом-ЄС (препарат Хуміра® виробництва Європейського Союзу) у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом середнього та тяжкого ступеня, які отримували адаліумаб у комбінації з метотрексатом.</p> <p><b>Вторинні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити загальну безпеку і переносимість препаратів PF-06410293 та адаліумаб-ЄС.</li> <li>• Оцінити імуногенність препаратів PF-06410293 та адаліумаб-ЄС.</li> <li>• Оцінити множинні комплексні та окремі параметри клінічної відповіді на препарати PF-06410293 та адаліумаб-ЄС.</li> <li>• Оцінити загальну безпеку, переносимість та імуногенність препарату PF-06410293 після переходу з адаліумаб-ЄС на препарат PF-06410293.</li> <li>• Оцінити популяційну фармакокінетику (ФК) препарату PF-06410293 та адаліумабу-ЄС.</li> <li>• Оцінити фармакодинамічну (ФД) відповідь на препарат PF-06410293 та адаліумаб ЄС.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було міжнародне рандомізоване подвійне сліпе дослідження у 2 паралельних групах для оцінки ефективності, безпеки, популяційної фармакокінетики та імуногенності препарату PF-06410293 порівняно з адаліумабом-ЄС у комбінації з метотрексатом для лікування пацієнтів з активним РА від помірного до тяжкого ступеня, у яких спостерігалася недостатня відповідь на терапію метотрексатом. Це дослідження також було розроблено для оцінки клінічної відповіді, безпеки та імуногенності після зміни препарату дослідження (рандомізований сліпий одноразовий перехід) з адаліумабу-ЄС на препарат PF-06410293 після 6 або 12 місяців лікування адаліумабом-ЄС.</p> <p>Після завершення скринінгових процедур і спільних підрахунків у 1 день дослідження, учасники, які відповідали всім критеріям включення та не мали жодного критерію виключення, були рандомізовані (у співвідношенні 1 : 1) в одну з 2 досліджуваних груп лікування для отримання препарату PF-06410293 або адаліумабу-ЄС. Лікування досліджуваними препаратами проводилося протягом 3 періодів лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Період лікування 1 (ПЛ1) починався із введення першої дози препарату дослідження на тижні 0 (день 1) і закінчувався проведенням обстежень перед уведенням дози препарату на тижні 26. Пацієнти були рандомізовані в сліпому режимі в</li> </ul>

	<p>групи лікування адаліумабом-ЄС і препаратом PF-06410293 в співвідношенні 1 : 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Період лікування 2 (ПЛ2) починався із введення дози препарату дослідження на тижні 26 і закінчувався проведенням обстежень перед уведенням дози препарату на тижні 52. На початку ПЛ2 пацієнти з групи адаліумабу-ЄС, які відповідали критеріям, були повторно рандомізовані в сліпому режимі в співвідношенні 1 : 1 для продовження лікування адаліумабом-ЄС або переходу на препарат PF-06410293. На тижні 52 закінчувався період сліпого лікування в цьому дослідженні.</li> <li>• Період лікування 3 (ПЛ3) починався із введення дози препарату дослідження на тижні 52, введення останньої дози препарату дослідження було заплановано на тиждень 76, а візит закінчення лікування (ВЗЛ) — на тиждень 78. На початку ПЛ3 всі пацієнти з групи адаліумабу-ЄС були переведені на препарат PF-06410293 (відкритий період).</li> <li>• Період подальшого спостереження: протягом 16 тижнів після введення останньої дози препарату дослідження (до тижня 92).</li> </ul> <p>Скринінгові процедури проводилися протягом 21 дня до введення першої дози досліджуваного препарату. Візити в межах дослідження в період ПЛ1 були заплановані на тижнях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 і 26. Незаплановані візити могли бути призначені дослідником заради обстежень, необхідних для захисту здоров'я пацієнта. Під час кожного запланованого візиту в період ПЛ1 проводилась оцінка відповіді за критеріями Американської колегії ревматологів (АКР) та DAS28-4 (CRP) (шкала активності захворювання DAS28, яка складається із 4 компонентів на основі високочутливого С-реактивного білку (вч-СРБ)) зразки для аналізу імуногенності (титри антитіл до лікарського препарату (АЛП)/нейтралізуючі антитіла (НАТ) відбирали на тижнях 0, 2, 6, 12 і 26 періоду ПЛ1. Зразки для визначення концентрації препарату відбирали на тижнях 0, 1, 2, 6 і 26 періоду ПЛ1. Зразки для аналізу параметрів безпеки відбирали на тижнях 0, 2, 6, 12, 18 і 26 періоду ПЛ1. Побічні реакції (ПР) оцінювали під час кожного візиту в клініку.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти чоловічої чи жіночої статі віком від 18 років на момент підписання інформованої згоди.</li> <li>• Діагноз РА, встановлений на основі критеріїв класифікації ACR/Європейської ліги ревматологів (EULAR) 2010 р., для РА тривалістю щонайменше 4 місяців.</li> <li>• Пацієнти відповідають класу I, II або III переглянутих критеріїв ACR 1991 р. для загального функціонального статусу для ревматоїдного артрити.</li> <li>• Активний РА від помірного до тяжкого ступеня, визначений за такими критеріями: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 6</math> болючих суглобів (із 68 оцінених) і</li> <li>○ <math>\geq 6</math> набряклих суглобів (із 66 оцінених) і</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ вч-СРБ <math>\geq 8</math> мг/л (0,8 мг/дл).</li> <li>• Пацієнти повинні були отримувати метотрексат перорально, підшкірно (п/ш) або внутрішньом'язово протягом принаймні 12 тижнів та надалі отримувати стабільну дозу протягом принаймні 4 тижнів перед уведенням першої дози препарату дослідження. Стабільна доза мала становити від 10 до 25 мг на тиждень, за винятком схеми, що передбачала діапазон доз від 6 до 25 мг на тиждень, коли доза 6 мг на тиждень була рекомендованою початковою дозою згідно з місцевими настановами або стандартами лікування.</li> <li>• Пероральне застосування в стабільній дозі фолієвої кислоти (щонайменше 1 мг/добу <math>\geq 5</math> днів на тиждень) або фолінової кислоти (<math>\geq 5</math> мг 1 раз на тиждень) протягом щонайменше 21 дня до введення першої дози досліджуваного препарату. У країнах, які не мають затверджених схем щодо застосування фолієвої кислоти в дозі 1 мг або фолінової кислоти в дозі 5 мг, прийнятною є схема застосування фолієвої кислоти в дозі щонайменше <math>\geq 5</math> мг на тиждень.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	PF-06410293: після належного навчання самостійним підшкірним (п/ш) ін'єкціям досліджуваного препарату за допомогою попередньо наповненого шприца (ПНШ) усі учасники розпочинали та продовжували лікування досліджуваним препаратом із дотриманням єдиного режиму дозування в дозі 40 мг кожні два тижні за допомогою п/ш ін'єкції протягом усіх періодів лікування в межах дослідження. На маркуванні досліджуваного препарату під час відкритого періоду ТРЗ було зазначено назву PF-06410293.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Адалімумаб-ЕС (адалімумаб, виготовлений у Європі). Після належного навчання щодо самостійного підшкірного (п/ш) введення ін'єкцій досліджуваного препарату за допомогою попередньо наповненого шприца, усі учасники розпочинали та продовжували лікування досліджуваним препаратом із дотриманням єдиного режиму дозування в дозі 40 мг кожні два тижні за допомогою п/ш ін'єкції протягом усіх періодів лікування в межах дослідження.
15. Супутня терапія	<p><u>Метотрексат.</u></p> <p>Пацієнти повинні були й надалі дотримуватися стабільної схеми фонового перорального або внутрішньом'язового застосування метотрексату (від 10 до 25 мг на тиждень, за винятком схеми, що передбачала діапазон доз від 6 до 25 мг на тиждень, коли доза 6 мг на тиждень була рекомендованою початковою дозою згідно з місцевими настановами або стандартами лікування) протягом усього періоду дослідження. Зниження дози до 7,5 мг/тиждень (або до дози 6 мг/тиждень у географічних регіонах, де це допускається місцевими настановами або стандартами лікування) було дозволено для пацієнтів, які погано переносили метотрексат під час дослідження, але таке зниження дози мало бути задокументоване з медичним обґрунтуванням дослідника.</p>

	<p>Пацієнти повинні були отримувати метотрексат протягом принаймні 12 тижнів та надалі отримувати стабільну дозу протягом принаймні 4 тижнів перед введенням першої дози препарату дослідження. Пацієнти не припиняли досліджуване лікування після обґрунтованого зниження дози метотрексату, якщо тільки доза метотрексату не була знижена нижче мінімально необхідного рівня дози 7,5 мг/тиждень (або нижче 6 мг/тиждень у географічних регіонах, де це допускається місцевими настановами або стандартами лікування).</p> <p><u>Добавки з фолієвою/фоліновою кислотою:</u> пацієнти також повинні були отримувати перорально добавки фолатів або фолінової кислоти в стабільній дозі у фоновому режимі протягом усього дослідження. Пацієнти повинні були приймати перорально в достатній стабільній дозі фолат (щонайменше 1 мг/добу <math>\geq</math> 5 днів на тиждень) або фолінову кислоту (<math>\geq</math> 5 мг 1 раз на тиждень) протягом щонайменше 21 дня до введення першої дози досліджуваного препарату та надалі протягом усього періоду лікування в межах дослідження. У країнах, які не мають затверджених схем щодо застосування фолієвої кислоти в дозі 1 мг або фолінової кислоти в дозі 5 мг, прийнятною є схема застосування фолієвої кислоти в дозі щонайменше <math>\geq</math> 5 мг на тиждень.</p> <p><u>Додаткова фонові терапія.</u></p> <p>Пацієнти повинні були припинити застосування будь-якого іншого хворобомодифікуючого антиревматичного препарату (ХМАРП), дотримуючись щонайменше 4-тижневого (сульфасалазин або протималярійні препарати), 8-тижневого (препарати золота, інгібітори янус-кінази [JAK], інші імуномодулятори) або 12-тижневого (алкілюючі агенти або біологічні препарати) періоду вимивання до застосування першої дози досліджуваного препарату.</p> <p>Пацієнти також могли отримувати додаткову супутню терапію, зокрема низькі дози пероральних кортикостероїдів, 1 нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) або інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), а також неопіодні та дозволені опіодні анальгетики, якщо вони все одно відповідали критеріям включення та не відповідали жодному критерію виключення з дослідження. Пацієнти могли додатково отримувати низькі дози аспірину для лікування серцево-судинних захворювань (<math>\leq</math> 325 мг на добу).</p> <p>Зменшення дози або припинення будь-якого лікування кортикостероїдами дозволялося лише після 52-го тижня, якщо токсичність препарату не змушувала це зробити раніше, і мало здійснюватися поступово на розсуд дослідника.</p>
--	---

	<p>Внутрішньосуглобове застосування кортикостероїдів та 1 курс пероральних кортикостероїдів дозволялися як резервна терапія.</p> <p>Протягом періоду подальшого спостереження за безпекою пацієнтам не потрібно було чекати 16 тижнів, щоб розпочати додаткове лікування РА ХМАРП/біологічним ХМАРП (бХМАРП) після застосування останньої дози досліджуваного лікарського засобу. Якщо лікуючий лікар призначав пацієнту розпочати застосування нового ХМАРП або бХМАРП (включно з адалімумабом) протягом періоду спостереження, новий препарат вносили в документацію.</p> <p>Перша ін'єкція повинна була бути проведена в латеральну ділянку живота. Після отримання першої ін'єкції в центрі проведення досліджень пацієнт мав обрати будь-який (регулярний) день тижня для проведення щотижневої ін'єкцій удома, починаючи з будь-якого дня, між 9-м днем дослідження (після оцінювання) і 15-м днем дослідження. Час уведення досліджуваного препарату реєструвався для всіх ін'єкцій до 12-го тижня (первинна кінцева точка), а після цього час уведення реєструвався тільки для ін'єкції досліджуваного препарату, яка або передувала взяттю зразків для аналізу ФК, або відбувалася після нього. Отже, час ін'єкції реєстрували в 1-й день, на тижнях із 2-го по 12-й, а також на 24-му, 26-му, 28-му, 30-му, 34-му, 36-му, 50-му, 52-му, 54-му, 56-му, 64-му, 66-му і 76-му тижнях.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Досягнення відповіді ACR20 (покращення на 20 % або більше за визначенням Американської колегії ревматологів) на 12-му тижні.</li> </ul> <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота та титри антитіл до лікарського препарату (АЛП) і нейтралізуючих антитіл (НАТ).</li> <li>• Категоріальні та безперервні показники клінічної ефективності, включно з ACR20 (у зазначені моменти часу на додаток до тижня 12), ACR50, ACR70, зміни за DAS28-4 (CRP) (шкала активності захворювання DAS28, яка складається із 4 компонентів на основі високочутливого С-реактивного білку (вч-СРБ)), ремісія за шкалою DAS28 (<math>\leq 2,6</math>), відповідь за шкалою EULAR та ремісія за шкалою ACR/EULAR, а також зміни порівняно з початковим рівнем для окремих компонентів відповіді за ACR.</li> <li>• Концентрації препарату в сироватці крові.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві точки оцінки безпеки (вторинні) охоплювали показники безпеки, які були охарактеризовані за типом, частотою, тяжкістю,



18. Статистичні методи	<p>часом виникнення, серйозністю та зв'язком із ПР і відхиленнями від норми результатів лабораторних досліджень.</p> <p><u>Ефективність</u>  Аналіз наміру до лікування (АНЛ), було визначено як показник усіх суб'єктів, які були рандомізовані для вивчення лікування. Популяцію АНЛ використовували як первинну популяцію для аналізу кінцевих точок ефективності. Цю популяцію використовували для звітності щодо пацієнтів і для всіх аналізів ефективності.</p> <p>Популяція АНЛ була первинною популяцією для аналізу ACR20 на 12-му тижні. У межах первинного аналізу статус особи, яка не відповіла на лікування, присвоювався пацієнтам, які припинили лікування раніше 12-го тижня або пропустили візит на 12-му тижні з будь-якої причини (невідповідачі на лікування (NRI)). Частку пацієнтів, які досягли рівня відповіді ACR20 на тижні 12, аналізували за допомогою розрахунку точкової оцінки з 95%-вим і 90%-вим довірчими інтервалами (ДІ) для різниці між 2 групами лікування (PF-06410293 й адалімумаб-ЕС). ДІ, розраховані за допомогою статистичного методу балів, були використані для висновку про еквівалентність для первинної кінцевої точки ефективності. Еквівалентність препарату у 2 групах визнається, якщо двосторонні 95%-ві ДІ перебувають у межах симетричних граничних значень еквівалентності (-14 %, 14 %); цей підхід був схвалений Європейським агентством із лікарських засобів (EMA) та Агентством із лікарських засобів і медичних виробів Японії (PMDA). Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило альтернативний підхід, згідно з яким еквівалентність декларується, якщо двосторонні 90%-ві ДІ перебувають у межах симетричних граничних значень еквівалентності (-12 %, 15 %). Описові статистичні дані були представлені для всіх вторинних кінцевих точок ефективності в популяції АНЛ.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• До популяційного аналізу ФК були включені пацієнти, які отримували лікування препаратом PF-06410293 або адалімумабом-ЕС, і яким було проведено принаймні 1 вимірювання концентрації препарату після введення дози та щодо яких не було виявлено серйозних відхилень від протоколу, що могли би вплинути на результати оцінювання ФК.</li> <li>• Дані про концентрацію препарату були узагальнені за допомогою описової статистики відвідувань і групою лікування. Крім того, концентрації препарату в сироватці крові були підсумовані за статусом щодо АЛП (АЛП+/-) і статусом щодо НАТ (НАТ+/-).</li> </ul> <p><u>Фармакодинаміка</u>  Дані про час концентрації hs-CRP були узагальнені описовою статистикою відповідно до лікування.</p>
------------------------	--

	<p><u>Імуногенність</u> Аналіз імуногенності проводився в популяції для оцінювання безпеки. Для даних імуногенності відсоток пацієнтів з позитивними АЛП та НАТ були узагальнені для кожного лікування. Для пацієнтів з позитивним АЛП/НАТ також були описані величина (титр), максимальний титр на одного суб'єкта, наскільки це дозволено даними.</p> <p><u>Безпека</u> Популяція безпеки була визначена як усі пацієнти, що були рандомізовані й отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікування та проаналізовані за фактично отриманим лікуванням. Усі пацієнти, які отримували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, були включені в усі аналізи безпеки в популяції з безпеки.</p> <p>ПР були класифіковані з використанням системи класифікації Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Ступінь тяжкості ПР оцінювали відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для побічних реакцій Національного онкологічного інституту США (CTCAE) Національного онкологічного інституту США (NCI) версії 4.03, якщо це було можливо.</p> <p>Дані клінічного та біохімічного аналізів крові узагальнювали за групою лікування та візитами.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: 127 чоловіки, 470 жінки Середній вік/медіана віку (мін., макс.): 52,5/54,0 (18/80) роки Раса: європеїдна/негроїдна/монголоїдна/інша: 517/15/33/32</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Первинна кінцева точка</b> <u>ACR 20 на 12-му тижні</u> У популяції АПЛ (за даними фактичних спостережень) 204 (68,7 %) пацієнти з групи препарату PF-06410293 та 218 (72,7 %) пацієнтів із групи адаліумабу-ЄС досягли відповіді ACR20 на 12-му тижні.</p> <p>Первинний аналіз щодо досягнення ACR20 на 12-му тижні був проведений із використанням методу NRI, тож відсутні дані були підставлені за допомогою цього методу. Порівняння лікування в популяції ППЛ (з використанням методу NRI) представлено в таблиці 11. Двосторонні 95%-ві та 90%-ві ДІ для відмінностей у лікуванні повністю перебували в межах симетричних граничних значень (від -14 % до 14 %) та асиметричних граничних значень (від -12 % до 15 %) відповідно, що свідчить про терапевтичну еквівалентність лікування препаратом PF-06410293 й адаліумабом-ЄС.</p> <p>Таблиця 11. Точний біноміальний підхід для частоти відповіді ACR20 на 12-му тижні, використовуючи невідповідачів на лікування для відсутніх даних, популяція ППЛ – ПЛ1 (95% та 90% ДІ)</p>

Відвідування	Точний метод	PF-06410293 (N=297) n (%)	Адаліумаб-ЄС (N=300) n (%)	Різниця у частоті відповіді на ACR20 (PF-06410293 – адаліумаб-ЄС) (%)		
				Оцінка балів	95% ДІ	90% ДІ
12 тиждень	Метод статистики балів <sup>a</sup>	203 (68.4)	214 (71.3)	-2.98	(-10.38, 4.44)	(-9.25, 3.28)

Для суб'єктів, які припинили лікування раніше (до 12-го тижня) або не була проведена оцінка на 12-му тижні з будь-якої причини, особі, яка не відповіла на лікування, була призначена оцінка ACR20 на 12-му тижні. Скорочення: ACR = Американський колегія ревматології; ДІ = довірчий інтервал; ЄС = Європейський Союз; АПЛ = пацієнти, яким було призначене лікування; n = кількість досліджуваних осіб з відповіддю ACR20; N=кількість досліджуваних осіб з не втраченою відповіддю ACR20; ПЛ1=Період лікування 1.

<sup>a</sup>Основним методом первинного аналізу, що використовувався, був метод статистики балів.

#### **Вторинні кінцеві точки**

Відповідь ACR — період ПЛ1

У популяції АПЛ частота рівнів відповіді ACR20, ACR50 і ACR70 була подібною між групами лікування препаратом PF-06410293 та адаліумабом-ЄС на всіх візитах дослідження, що вивчалися в межах періоду ПЛ1.

Рівень відповіді ACR20 (у зазначені моменти часу на додаток до тижня 12)

Частота відповіді ACR20 була подібною між групами лікування препаратом PF-06410293 й адаліумабом-ЄС на всіх візитах дослідження до 26-го тижня в межах періоду ПЛ1, із різницею між групами лікування в діапазоні від -3,98 % до 5,50 %.

У період ПЛ2 результати були співставними для пацієнтів, які й надалі отримували препарат PF-06410293 або адаліумаб-ЄС до 52-го тижня включно, а також для пацієнтів, які перейшли на адаліумаб-ЄС, і пацієнтами, які перейшли на препарат PF-06410293 на 26-му тижні, та пацієнтами з групи PF-06410293, які не переходили на інший препарат.

Частота відповіді ACR20 зберігалася в усіх 3 групах лікування протягом періоду ПЛ2.

Частота відповіді ACR20 була сталою та співставною в 3 групах лікування в період ПЛ3.

Частота досягнення рівня відповіді ACR50

Частота відповіді ACR50 була подібною між групами лікування препаратом PF-06410293 й адаліумабом-ЄС на всіх оцінюваних візитах дослідження до 26-го тижня в межах періоду ПЛ1, із різницею між групами лікування в діапазоні від -1,88 % до 4,93 %.

У період ПЛ2 результати були сталими та співставними для пацієнтів, які й надалі отримували препарат PF-06410293 або адаліумаб-ЄС до 52-го тижня включно, а також для пацієнтів із групи адаліумабу-ЄС, які перейшли на препарат PF-06410293

	<p>на 26-му тижні, та пацієнтами з групи адаліумабу-ЄС, які не переходили на інший препарат.</p> <p>Частота відповіді ACR50 була сталою та співставною в 3 групах лікування в період ПЛЗ.</p> <p><u>Частота досягнення рівня відповіді ACR70</u></p> <p>Частота відповіді ACR70 була подібною між групами лікування препаратом PF-06410293 й адаліумабом-ЄС на всіх візитах дослідження до 26-го тижня в межах періоду ПЛ1, із різницею між групами лікування в діапазоні від -2,50 % до 0,79 %.</p> <p>Частота відповіді ACR70 була сталою та співставною в 3 групах лікування впродовж періоду ПЛ2.</p> <p>Частота відповіді ACR70 була сталою та співставною в 3 групах лікування в період ПЛ3.</p> <p><u>Зміни DAS28-4 (CRP) порівняно з вихідним рівнем у межах дослідження</u></p> <p>Середні зміни DAS28-4 (CRP) від вихідного рівня були подібними в групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС у всіх досліджуваних моментах часу до 26-го тижня в період ПЛ1.</p> <p>Зміни DAS28-4 (CRP) порівняно з вихідним рівнем у межах дослідження в період ПЛ2 були сталими та співставними у всіх досліджуваних моментах часу до 52-го тижня для груп PF-06410293/PF-06410293, адаліумабу-ЄС/адаліумабу-ЄС та адаліумабу-ЄС/PF-06410293 відповідно.</p> <p>Зміни DAS28-4 (CRP) порівняно з вихідним рівнем у межах дослідження в період ПЛ3 були співставними в групах PF/PF/PF, ЄС/ЄС/PF та ЄС/PF/PF відповідно.</p> <p><u>Зміна від вихідного рівня за кількістю болючих суглобів (із 68 оцінених)</u></p> <p>Середні зміни кількості болючих суглобів від вихідного рівня були подібними в групах препарату PF-06410293 та адаліумабу-ЄС під час усіх візитів дослідження в періоді ПЛ1 до 26-го тижня. Загалом, середні зміни кількості болючих суглобів від вихідного рівня дослідження були співставними між 3 групами лікування в періодах ПЛ2 та ПЛ3.</p> <p><u>Зміна від вихідного рівня за кількістю набряклих суглобів (із 66 оцінених)</u></p> <p>Середні зміни кількості набряклих суглобів від вихідного рівня були подібними в групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС під час усіх візитів дослідження в періоді ПЛ1 до 26-го тижня. Загалом, середні зміни кількості набряклих суглобів від вихідного рівня дослідження були співставними між 3 групами лікування в періодах ПЛ2 та ПЛ3.</p> <p><u>Зміна від початкового рівня дослідження в загальній оцінці артриту лікарем (PGAА)</u></p> <p>Середні зміни від вихідного рівня в загальній оцінці артриту лікарем (PGAА) були подібними в групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС під час усіх візитів дослідження в періоді ПЛ1 до 26-го тижня.</p> <p>Загалом, середні зміни PGAА від вихідного рівня дослідження були порівнянними між 3 групами лікування в періодах ПЛ2 та ПЛ3.</p>
--	--

	<p><u>Зміна від початкового рівня в оцінці пацієнтом болю, спричиненого артритом (РААР)</u> Середні зміни від вихідного рівня в загальній оцінці пацієнтом болю, спричиненого артритом (РААР) були подібними в групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС під час усіх візитів дослідження в періоді ПЛ1 до 26-го тижня. Загалом, середні зміни РААР від вихідного рівня дослідження були співставними між 3 групами лікування в періодах ПЛ2 та ПЛ3.</p> <p><u>Зміна від початкового рівня в загальній оцінці артриту пацієнтом (PGA)</u> Середні зміни від вихідного рівня в загальній оцінці артриту пацієнтом (PGA) були подібними в групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС під час усіх візитів дослідження в періоді ПЛ1 до 26-го тижня. Загалом, середні зміни PGA від вихідного рівня дослідження були співставними між 3 групами в періодах ПЛ2 та ПЛ3.</p> <p><u>Зміни індексу інвалідизації за анкетною оцінювання стану здоров'я (HAQ-DI) порівняно з вихідним рівнем дослідження</u> Середні зміни HAQ-DI від вихідного рівня були подібними в групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС під час усіх візитів дослідження в періоді ПЛ1 до 26-го тижня. Загалом, середні зміни HAQ-DI порівняно з вихідним рівнем дослідження показали співставні результати між 3 групами лікування в періодах ПЛ2 та ПЛ3.</p> <p><u>Зміна вч-СРБ порівняно з вихідним рівнем у межах дослідження</u> Попередньо визначеним фармакодинамічним маркером у дослідженні B5381002 був вч-СРБ. Середні зміни концентрації вч-СРБ від вихідного рівня були подібними в групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС під час усіх візитів дослідження до 26-го тижня в межах популяції ПП1. Загалом, середні зміни концентрації вч-СРБ від вихідного рівня дослідження були співставними між 3 групами лікування впродовж періодів ПЛ2 та ПЛ3.</p> <p><u>Ремісія за шкалою активності захворювання (DAS) (&lt; 2,6)</u> Частка пацієнтів із ремісією за DAS (DAS28-4 [CRP] &lt; 2,6) була подібною в групах лікування препаратом PF-06410293 й адаліумабом-ЄС під час усіх візитів у періоді ПЛ1 до 26-го тижня. Показники ремісії за DAS були співставними між 3 групами лікування в періодах ПЛ2 та ПЛ3.</p> <p><u>Відповідь за критеріями Європейської ліги ревматологів (EULAR)</u> Частка пацієнтів у кожній категорії відповіді за шкалою EULAR була подібною в групах лікування препаратом PF-06410293 й адаліумабом-ЄС у період ПЛ1.</p>
--	--

Загалом, частота відповіді за EULAR була співставною між 3 групами лікування в періодах ПЛ2 та ПЛ3.

#### Ремісія за критеріями ACR/EULAR

Під час усіх візитів дослідження в межах періоду ПЛ1 в аналогічній частці учасників визначалася ремісія за ACR/EULAR (тобто відповідність обом або одному з критеріїв ремісії) у групах препарату PF-06410293 й адаліумабу-ЄС.

Показники ремісії за ACR/EULAR у період ПЛ2 були співставними в групах PF-06410293/PF-06410293 й адаліумаб-ЄС/адаліумаб-ЄС, а також у групах адаліумаб-ЄС/адаліумаб-ЄС та адаліумаб-ЄС/PF-06410293.

Загалом, показники ремісії за ACR/EULAR надалі зростали та були співставними в 3 групах лікування в період ПЛ3.

#### Результати фармакокінетики

Упродовж періоду ПЛ1 середня та медіанна концентрації препарату в сироватці крові незначною мірою чисельно переважали в групі препарату PF-06410293 порівняно з групою адаліумабу-ЄС; однак, зважаючи на значні збіги концентрацій препарату в сироватці крові між групами лікування та високу варіабельність (коефіцієнт варіації [КВ] після вихідного рівня коливався від 48 % до 75 %), яка спостерігалася щодо даних, ці чисельні відмінності не вважаються клінічно значущими.

Упродовж періоду ПЛ2 середня та медіанна концентрації препарату в сироватці крові незначною мірою чисельно переважали в групі препарату PF-06410293/PF-06410293 та адаліумаб-ЄС/ PF-06410293 порівняно з групою адаліумаб-ЄС/адаліумаб-ЄС; однак, зважаючи на значні збіги концентрацій препарату в сироватці крові між 3 групами лікування та високу варіабельність (КВ коливався від 65 % до 81 %), яка спостерігалася щодо даних, ці чисельні відмінності не вважаються клінічно значущими.

У період ПЛ3 всі учасники отримували лікування препаратом PF-06410293. Хоча міжіндивідуальна варіабельність концентрацій препаратів у сироватці крові була високою, середні значення були загалом порівнянними, крім того, спостерігалися значні збіги концентрацій препарату в сироватці крові між 3 групами лікування під час усіх візитів протягом періоду ПЛ3 та в період подальшого спостереження.

#### Імуногенність

Частка пацієнтів із позитивними результатами аналізу на НАТ, виражена у відсотках від кількості пацієнтів із позитивними результатами аналізу на АЛП, була співставною і, як правило, не перевищувала 50 % на кожному із запланованих візитів в усіх групах лікування в періоди ПЛ1, ПЛ2 та ПЛ3. Розподіл титрів АЛП та НАТ був загалом співставним у 3 групах лікування в період ПЛ3. У всіх 3 періодах лікування максимальні титри АЛП для кожного пацієнта рівномірно розподілялися за 4 квантилями в кожній групі. Аналогічні результати спостерігалися для

	<p>максимальних титрів у пацієнтів із позитивними результатами аналізу на НАТ.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час ТП1 загалом 143 (48,1%) та 143 (47,8%) пацієнтів повідомили про 343 та 379 побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням усіх причинно-наслідкових зв'язків (ПРВППЛ) у групах лікування PF-06410293 та адаліумаб-ЄС відповідно.                  Під час ТП2 загалом 123 (43,5%), 60 (44,4%) та 51 (38,3%) пацієнтів повідомили про 243, 112 та 100 пацієнтів з повним причинно-наслідковим зв'язком у групах лікування PF-06410293/PF-06410293, адаліумаб-ЄС/адаліумаб-ЄС та адаліумаб-ЄС/PF-06410293 відповідно.                  Під час періоду ПЛ3 та періоду подальшого спостереження загалом у 218 (43,2 %) пацієнтів повідомлялося про 446 ПРВППЛ будь-якої причинно-наслідкової обумовленості.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><u>Період лікування 1</u>                  Результати перших 26 тижнів лікування не виявили клінічно значущих відмінностей в ефективності, безпеки, ФК, ФД та імуногенності між групами препарату PF-06410293 та адаліумабу-ЄС.  <u>Період лікування 2</u>                  У пацієнтів, які були повторно рандомізовані в період ПЛ2, результати, отримані в період ПЛ2, і надалі демонстрували відсутність клінічно значущих відмінностей показників ефективності, безпечності, ФК, ФД та імуногенності препарату між групами PF-06410293/PF-06410293, адаліумаб-ЄС/адаліумаб-ЄС та адаліумаб-ЄС/ PF-06410293.  <u>Період лікування 3</u>                  Загалом, відповідно до висновків, отриманих під час періодів ПЛ1 і ПЛ2, результати останнього періоду (ПЛ3) підтверджують ефективність і безпечність препарату PF-06410293 у пацієнтів з активним РА від помірного до тяжкого ступеня, які отримували лікування препаратом PF-06410293 у комбінації з МТХ. Крім того, результати періоду ПЛ3 свідчать про відсутність клінічно значущих відмінностей в ефективності, безпечності, ФК, ФД та імуногенності між групами PF/PF/PF, ЄС/ЄС/PF та ЄС/PF/PF, незалежно від того, чи відбувся один перехід пацієнтів між групами — з адаліумабу-ЄС на PF-06410293 на 52-му тижні лікування.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

DocuSigned by:  
*Tatyana Ilichenko*

1A2252AF904E4A4...  
(підпис)

Тетяна Ільченко

(П. І. Б.)