

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):	Аккофіл®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Так. Були проведені наступні фармакологічні дослідження: • Біоаналіз in vivo щодо G-CSF на мишах (№ дослідження 1378) Порівняльний ефект Аккофіл® та Нейпоген® при застосуванні підшкірно у мишей, індукованих нейтропенією (номер дослідження 4651/06) Відновлення кількості нейтрофільних клітин крові за допомогою Нейкіну у порівнянні з Нейпогеном (філграстим) у самок білих мишей з нейтропенією (№ дослідження 410.419.1502)
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження не були проведені. Проведення вторинних фармакодинамічних досліджень не є стандартною вимогою для доклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.
3) фармакологія безпеки	Дослідження не були проведені. Проведення фармакологічних досліджень не є стандартною вимогою для доклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження не були проведені. Проведення досліджень фармакодинамічної взаємодії не є стандартною вимогою для доклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.

Д. Ірина Гогожєва

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	<p>Так. Були проведені наступні дослідження, пов'язані з аналітичним методом для вимірювання фармакокінетики та їх валідації.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Визначення людського G-CSF у сироватці щурів (AU-06-10) • Часткова валідація визначення людського G-CSF у сироватці щурів (AU-06-10)
2) всмоктування	<p>Так. Фармакокінетичні дослідження були проведені. Оцінка фармакокінетичних параметрів дає чіткість щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації введеного препарату. Профіль всмоктування вимірювали з точки зору площі за кривою концентрації в залежності від часу та за максимальною концентрацією в сироватці після введення одноразової та повторної доз внутрішньовенно та підшкірно протягом 14 днів у рамках наступного дослідження токсичності повторних доз:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28-денне дослідження токсичності введення Аккофіл® підшкірно у щурів, включаючи 14-денну підшкірну та внутрішньовенну токсикокінетику (№ дослідження 259.120.897)
3) розподіл	<p>Так. Фармакокінетичні дослідження були проведені. Оцінка фармакокінетичних параметрів дає чіткість щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації введеного препарату. Профіль розподілу вимірювали з точки зору розподілу після введення одноразової та повторної доз внутрішньовенно та підшкірно протягом 14 днів у рамках наступного дослідження токсичності повторних доз:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28-денне дослідження токсичності введення Аккофіл® підшкірно у щурів, включаючи 14-денну підшкірну та внутрішньовенну токсикокінетику (№ дослідження 259.120.897)
4) метаболізм	<p>Так. Фармакокінетичні дослідження були проведені. Оцінка фармакокінетичних параметрів дає чіткість щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації введеного препарату. Проведення специфічних досліджень метаболізму для білків не вимагається. Очікується, що вони зазнають метаболізму, подібного до ендогенних білків.</p>
5) виведення	<p>Так. Фармакокінетичні дослідження були проведені. Оцінка фармакокінетичних параметрів дає чіткість щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації введеного препарату. Профіль елімінації вимірювали з точки зору кліренсу, періоду напіввиведення та константи швидкості елімінації після введення одноразової</p>

Д / Греша Голоженко

	та повторної доз внутрішньовенно та підшкірно протягом 14 днів у рамках наступного дослідження токсичності повторних доз: <ul style="list-style-type: none"> • 28-денне дослідження токсичності введення Аккофіл® підшкірно у щурів, включаючи 14-денну підшкірну та внутрішньовенну токсикокінетику (№ дослідження 259.120.897)
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження не були проведені. Проведення досліджень фармакокінетичної взаємодії не є стандартною вимогою для доклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження не були проведені.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Так. Були проведені наступні дослідження одноразової дози: <ul style="list-style-type: none"> • 14-денне дослідження гострої токсичності внутрішньовенного введення у швейцарських мишей-альбіносів, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-a) • 14-денне дослідження гострої токсичності підшкірного введення у швейцарських мишей-альбіносів, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-b) • 14-денне дослідження гострої токсичності внутрішньовенного введення у щурів Спрег-Доулі, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-c) • 14-денне дослідження гострої токсичності підшкірного введення у щурів Спрег-Доулі, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-d)
2) токсичність у разі повторних введень	Так. Були проведені наступні дослідження повторних доз: <ul style="list-style-type: none"> • 28-денне дослідження токсичності введення Нейкіну підшкірно у щурів, включаючи 14-денну підшкірну та внутрішньовенну токсикокінетику (№ дослідження 259.120.897) • 28-денне дослідження підгострої токсичності внутрішньовенного введення у швейцарських мишей-альбіносів, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-e) • 28-денне дослідження підгострої токсичності внутрішньовенного введення та 28-денне дослідження одужання у швейцарських мишей-альбіносів, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-f) • 28-денне дослідження підгострої токсичності підшкірного введення у швейцарських мишей-альбіносів, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-g)

Dr. Irina Golovinskaya

	<ul style="list-style-type: none"> • 28-денне дослідження підгострої токсичності підшкірного введення та 28-денне дослідження одужання у швейцарських мишей-альбіносів, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-h) • 28-денне дослідження підгострої токсичності внутрішньовенного введення у щурів Спрег-Доулі, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-i) • 28-денне дослідження підгострої токсичності внутрішньовенного введення та 28-денне дослідження одужання у щурів Спрег-Доулі, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-j) • 28-денне дослідження підгострої токсичності підшкірного введення у щурів Спрег-Доулі, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-k) • 28-денне дослідження підгострої токсичності підшкірного введення та 28-денне дослідження одужання у щурів Спрег-Доулі, проведене з G-CSF (№ дослідження BVPPERD-TOX-092102-l)
3) генотоксичність: in vitro	Дослідження не були проведені. Проведення досліджень генотоксичності не є стандартною вимогою для доклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Так. Токсикокінетичну оцінку проводили після введення одноразової та повторної доз внутрішньовенно та підшкірно протягом 14 днів у рамках наступного дослідження токсичності повторних доз: <ul style="list-style-type: none"> • 28-денне дослідження токсичності введення Аккофіл® підшкірно у щурів, включаючи 14-денну підшкірну та внутрішньовенну токсикокінетику (№ дослідження 259.120.897)
4) канцерогенність:	Дослідження не були проведені. Проведення досліджень канцерогенності не є стандартною вимогою для доклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.
довгострокові дослідження	Дослідження не були проведені.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не були проведені.
додаткові дослідження	Дослідження не були проведені.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження не були проведені. Проведення досліджень репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства не є стандартною вимогою для доклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.

Dr. Irina Golovinskaya

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
GCSFSUIN-05SB01-3FA

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Аккофіл®
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	<i>виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості</i> Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія <i>контроль якості: хімічні/фізичні та біологічні показники</i> Селвіта Сервісиз Сп. з о.о., Польща <i>контроль якості: мікробіологічні показники</i> ПозЛаб Сп. з о.о., Польща <i>додаткове вторинне пакування</i> Синоптиз Індастріал Сп. з о.о., Польща Аккорд Хелскеа Лімітед, Еджфілд Авеню, Ньюкасл-Апон-Тайн, NE3 3NB, Велика Британія <i>відповідальний за випуск серії</i> Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, вул. Лутомерска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер	Порівняльне, рандомізоване, активне контрольоване, одноразове, тристороннє перехресне ФК і ФД дослідження Аккофіл® та Нейпоген® (США, ЄС) у здорових добровольців натщесерце GCSFSUIN-05SB01-3FA

Д. / Фреша / Коложеска

клінічного випробування	
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	З 27 лютого 2012 р. до 18 травня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 48 фактична: 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки та порівняння препаратів рекомбінантного гранулоцитарного колоністимулюючого фактора (G-CSF): тестовий Аккофіл [®] , та два референтних препарати – ліцензований у США Нейпоген [®] та затверджений у ЄС Нейпоген [®] . Кожен із досліджуваних препаратів вводили підшкірно здоровим добровольцям (або суб'єктам) у формі 300 мкг філграстиму у 0,5 мл попередньо наповненому шприці, а фармакокінетичні та фармакодинамічні кінцеві точки визначали для одноразової дози 300 мкг.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, активно контрольоване, рандомізоване, порівняльне, тристороннє перехресне фармакокінетичне та фармакодинамічне дослідження одноразової дози I фази у здорових дорослих добровольців чоловічої та жіночої статей.
12. Основні критерії включення	Нормальні здорові дорослі суб'єкти чоловічої та жіночої статей, які не палять. Вік осіб повинен був бути від 18 до 55 років, вага – відповідати вимогам (не перевищувати 100 кг), індекс маси тіла (ІМТ) становити від 18,5 до 29,9 кг/м ² , особи – без ознак серйозного захворювання або клінічно значущих патологічних лабораторних показників, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Аккофіл [®] попередньо наповнений шприц, доза: 300 мкг Одна доза 300 мкг (1x300 мкг), вводиться підшкірно одна ін'єкція 0,5 мл у попередньо наповненому шприці (300 мкг філграстиму/0.5 мл шприц)

Д. Фреша *Ю. Соловйов*

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний препарат США (R1): Нейпоген® SingleJect® попередньо наповнені шприци Доза: 300 мкг</p> <p>Референтний препарат ЄС (R2): Назва: Нейпоген® попередньо наповнені шприци Доза: 300 мкг, підшкірно Одноразова доза 300 мкг (1x300 мкг), вводиться підшкірно одна ін'єкція 0,5 мл у попередньо наповненому шприці (300 мкг філграстиму/0.5 мл шприц)</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинними фармакокінетичними кінцевими точками були параметри AUC_{0-t} та C_{max}, визначені з використанням даних філграстиму.</p> <p>Первинними фармакодинамічними кінцевими точками були параметри AUC_{0-t} та C_{max}, визначені за допомогою даних ANC.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних явищ, лабораторних досліджень, життєво важливих показників і результатів імуногенності.
18. Статистичні методи	<p>Наступні кінцеві точки та критерії були використані для оцінки фармакокінетичної та фармакодинамічної порівнянності трьох рецептур філграстиму.</p> <p>Первинні фармакокінетичні кінцеві точки (дані філграстиму):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_t і C_{max} для філграстиму між рецептурами тестового (Т) та референтного препарату США (R1) повинен бути в межах 0,80-1,25. 2) 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_t та C_{max} для філграстиму між рецептурами тестового (Т) та референтного препарату ЄС (R2) повинен бути в межах 0,80-1,25. 3) 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_t та C_{max} для філграстиму між рецептурами референтного препарату США (R1) та референтного препарату ЄС (R2) повинен бути в межах 0,80-1,25. <p>Первинні фармакодинамічні кінцеві точки (дані ANC):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_t і C_{max} для ANC між рецептурами тестового (Т) та референтного препарату США (R1) повинен бути в межах 0,80-1,25. 2) 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUC_t та C_{max} для ANC між рецептурами тестового (Т) та

Д. Грима Соколовська

	<p>референтного препарату ЄС (R2) повинен бути в межах 0,80-1,25.</p> <p>3) 90%-вий довірчий інтервал відносного середнього значення AUCt та Cmax для ANC між рецептурами референтного препарату США (R1) та референтного препарату ЄС (R2) повинен бути в межах 0,80-1,25.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Серед 48 досліджуваних суб'єктів 32 були чоловіками та 16 – жінками, більшість (54,2%) були європейцями, їх середній вік становив 39,9 років, а середній ІМТ – 25,9 кг/м².</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичні результати:</u></p> <p>90%-ві довірчі інтервали відносного середнього значення AUCt і Cmax для філграстиму, первинних фармакокінетичних кінцевих точок дослідження знаходилися в межах заздалегідь визначеного діапазону прийнятності 0,8-1,25 для всіх порівнянь:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Аккофіл® (Т) з Нейпогеном, ліцензованим у США (R1), 2) Аккофіл® (Т) з Нейпогеном, ліцензованим у ЄС (R2), 3) Нейпоген, ліцензований у США (R1) з Нейпогеном, ліцензованим у ЄС (R2). <p>Середні значення вторинної кінцевої точки, Thalf та третинних кінцевих точок, AUCinf, Kel та Tmax, для філграстиму були подібними у Аккофіл® (Т), Нейпогена, ліцензованого у США (R1) та Нейпогена, ліцензованого у ЄС (R2).</p> <p><u>Фармакодинамічні результати:</u></p> <p>90%-ві довірчі інтервали відносного середнього значення AUCt і Cmax для ANC, первинних фармакокінетичних кінцевих точок дослідження знаходилися в межах заздалегідь визначеного діапазону прийнятності 0,8-1,25 для всіх порівнянь:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Аккофіл® (Т) з Нейпогеном, ліцензованим у США (R1), 2) Аккофіл® (Т) з Нейпогеном, ліцензованим у ЄС (R2), 3) Нейпоген, ліцензований у США (R1) з Нейпогеном, ліцензованим у ЄС (R2).
21. Результати безпеки	<p>Всього учасники дослідження повідомили про 347 побічних явищ (ПЯ). Найбільш поширеним ПЯ, ймовірно пов'язаним із фармакодинамікою філграстиму, було зниження кількості нейтрофілів. Початок цієї події було відзначено приблизно через 30 хвилин після введення досліджуваних препаратів. Всього 108 випадків зниження кількості нейтрофілів спостерігали у 93,8% суб'єктів (у 45 суб'єктів з 48). Між групами лікування не спостерігалось різниці щодо випадків зниження кількості нейтрофілів.</p> <p>Найбільш поширеними ПЯ, ймовірно пов'язаними з філграстимом, були такі, як збільшення кількості еозинофілів,</p>

Д. Гриня Толовська

	<p>зниження артеріального тиску, головний біль та збільшення кількості нейтрофілів. Різниці між групами лікування випадків збільшення кількості еозинофілів, зниження артеріального тиску та головного болю не спостерігалось.</p> <p>Кількість нейтрофілів також зросла в результаті лікування в рамках дослідження, однак значної різниці між групами лікування не спостерігалось.</p> <p>Що стосується результатів імуногенності, то у 6 суб'єктів спостерігалось лише 8 випадків, коли необхідний був підтверджуючий тест типу аналізу, всі результати якого були негативними.</p> <p>Під час дослідження випадків смертей, серйозних побічних явищ чи будь-яких інших значних побічних явищ не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати цього дослідження демонструють, що три рецептури (Аккофіл® та референтним препаратом) показали подібну фармакокінетику та фармакодинаміку. Як зазначено вище, для первинних фармакокінетичних параметрів кінцевих точок, AUC_t та C_{max} для філгастиму, 90% довірчі інтервали містились у заздалегідь визначеному діапазоні прийнятності 0,8-1,25 для всіх порівнянь рецептур препаратів. Так само для первинних фармакодинамічних параметрів кінцевих точок, AUC_t та C_{max} для ANC, як 90%, так і 95% довірчі інтервали містились у заздалегідь визначеному діапазоні прийнятності 0,8-1,25 для всіх порівнянь рецептур препаратів. Оскільки основною фармакологічною та терапевтичною відповіддю філгастиму є збільшення кількості нейтрофілів, визначення ANC як основного фармакодинамічного показника є прийнятним та клінічно значущим показником для оцінки загальної ефективності філгастиму. Відповідно, виходячи з вищезазначених результатів, можна зробити висновок, що три рецептури мають ефективність, яку можна порівняти одну з одною після підшкірного введення одноразової дози 300 мг здоровим добровольцям.</p> <p>Крім того, дані про безпеку також підтверджують висновок про подібність, оскільки не було виявлено суттєвої різниці між рецептурами на основі кількості суб'єктів, які повідомляли про ПЯ. Більше того, не можна встановити різниці між рецептурами щодо типу спостережень, пов'язаних з безпекою. Крім того, результати імуногенності вказують на те, що введення препаратів для дослідження філгастиму в цьому дослідженні не призвело до імуногенної відповіді.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Марк Комас /підпис/
(підпис)

Марк Комас
Директор /

Д. Греша Толожко

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
KWI-300-101

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Аккофіл®
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	<i>виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості</i> Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія <i>контроль якості: хімічні/фізичні та біологічні показники</i> Селвіта Сервісиз Сп. з о.о., Польща <i>контроль якості: мікробіологічні показники</i> ПозЛаб Сп. з о.о., Польща <i>додаткове вторинне пакування</i> Синоптиз Індастріал Сп. з о.о., Польща Аккорд Хелскеа Лімітед, Еджфілд Авеню, Ньюкасл-Апон-Тайн, NE3 3NB, Велика Британія <i>відповідальний за випуск серії</i> Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, вул. Лутомерска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер	KWI-300-101 (EudraCT No 2006-005582-18, Version 2.1) Одноцентрове, рандомізоване, подвійне, сліпе перехресне дослідження, активно контролюється оцінка фармакокінетична та фармакодинамічна Аккофіл® та Нейпоген® (Амджен) у здорових добровольців

Dr. Irina Golovinskaya

клінічного випробування	
6. Фаза клінічного випробування	фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 серпня 2007 р. до 30 жовтня 2007 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки та порівняння препаратів рекомбінантного гранулоцитарного колоністимулюючого фактора (G-CSF) лікарського засобу, тестовий Аккофіл® та референтний препарат Нейпоген® (Амджен) у здорових добровольців на основі фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів після внутрішньовенної інфузії для одноразової дози.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, двостороннє перехресне, подвійне сліпе фармакокінетичне та фармакодинамічне дослідження одноразової дози.
12. Основні критерії включення	<p><u>Критерії включення:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Підписана інформована згода, отримана перед будь-якою діяльністю, пов'язаною з випробуваннями • Здатність зрозуміти всю суть та мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні реакції; здатність співпрацювати з дослідником та відповідати вимогам всього дослідження • Чоловіки або жінки від 18 до 55 років • Суб'єкти жіночої статі з неможливістю завагітніти в результаті хірургічного втручання чи в яких впродовж року триває менопауза, або з негативним тестом на вагітність під час скринінгу та бажанням не завагітніти впродовж усього періоду дослідження завдяки використанню надійних методів контрацепції, як зазначено у розділі 7.4 оригінального протоколу дослідження (Додаток, розділ 16.1.1) або розділі 9.5 цього звіту. • Не палять • Нормальні дані в історії хвороби та під час фізичного обстеження, окрім випадків, коли дослідник вважає патологію клінічно незначущою

Dr. Irina Golovinskaya

	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальні лабораторні показники, окрім випадків, коли дослідник вважає патологію клінічно незначущою <p><u>Критерії виключення:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікування досліджуваним препаратом протягом одного місяця до цього випробування • Здача крові протягом 1 місяця до цього дослідження • Недавня інфекція (на протязі 1 тижня), оскільки ендогенний рівень G-CSF збільшується при гострому запаленні • Відповідний анамнез ниркових, печінкових, шлунково-кишкових, серцево-судинних, респіраторних, шкірних, гематологічних, ендокринних, запальних або неврологічних захворювань, які можуть перешкоджати меті дослідження • Встановлена або передбачувана гіперчутливість до діючої речовини та / або інгредієнтів препаратів; анафілаксія в анамнезі до наркотиків або алергічні реакції загалом, що, на думку дослідника, може загрожувати безпеці добровольців • Клінічно важливі аномальні лабораторні показники, що свідчать про фізичні захворювання • Застосування ліків протягом 2 тижнів до початку дослідження, які, на думку дослідника, можуть вплинути на достовірність дослідження, крім гормональної контрацепції у жінок; перед тим, як приймати будь-які ліки протягом 72 годин до першого або п'ятого дня випробування, слід було проконсультуватися з навчальним центром. • Наркотичні засоби, алкоголь (більше 1 напою на день, відповідно до дієтичних вказівок USDA) • Клінічно відповідні аномалії ЕКГ (у 12 відведеннях) • Вагітність (позитивний тест на вагітність на скринінгу або на етапі дослідження), лактація або ненадійна контрацепція у жінок з репродуктивним потенціалом, як зазначено у розділі 7.4 оригінального протоколу дослідження (Додаток, розділ 16.1.1) • Симптоми клінічно значущої хвороби за 3 тижні до першого випробувального дня • Ознаки дерматиту або шкірних аномалій, що впливають на місце введення та навколишнє середовище.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Одна доза Аккофіл® 5 мкг/кг, в/в; 300 мкг філграстим/0,5 мл у попередньо наповненому шприці</p> <p>Спосіб застосування: інфузія внутрішньовенно впродовж 10 хв після розведення глюкозою (5%)</p> <p>(загальний об'єм 20 мл, швидкість введення інфузії: 2 мл/хв)</p>

Д. Груша Голожовська

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Одна доза Нейпоген® (Амджен), 5 мкг/кг, в/в, 480 мкг філграстим/0,5 мл у попередньо наповненому шприці Спосіб застосування: внутрішньовенно інфузійно впродовж 10 хв після розведення глюкозою (5%) (загальний об'єм 20 мл, швидкість введення інфузії: 2 мл/хв)
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною метою дослідження була фармакокінетична оцінка. Первинна кінцева точка: • Оцінка та порівняння параметру AUC плазми між тестовим та референтним лікарськими засобами філграстиму відповідно до додатка до рекомендацій CHMP щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять білки біотехнологічного походження в якості активної речовини: Неклінічні та клінічні питання (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005). Вторинні кінцеві точки: • Фармакокінетичні параметри: Оцінка та порівняння C_{max} та $T_{1/2}$ філграстиму у плазмі • Фармакодинамічний параметр: Оцінка та порівняння абсолютного числа нейтрофілів (ANC) як відповідного фармакодинамічного маркера для активності G-CSF (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005).
17. Критерії оцінки безпеки	Загальні лабораторні показники, побічні явища, життєво важливі показники
18. Статистичні методи	90%-вий довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних середніх значень Аккофіл®/Нейпоген® розраховували за допомогою зворотньо перетвореного (експоненційного) 90%-вого ДІ для різниці найменших квадратів "Аккофіл®/Нейпоген®". Відповідно до керівних документів, межа еквівалентності повинна була бути на рівні 80% - 125% як для фармакокінетичних, так і для фармакодинамічних параметрів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього було 18 суб'єктів чоловічої статі та 17 суб'єктів жіночої статі, що виконали вимоги протоколу (PP) (N = 35), їх середній вік становив 30,6 років, середня маса тіла – 68,8 кг та середній ІМТ – 23,4 кг/м ²

Д. Ірина Голомостенко

20. Результати ефективності	Стосовно ефективності, не було статистично значущої різниці між Аккофіл® та Нейпоген® при розгляді клінічної фармакодинамічної кінцевої точки C_{max} АНС. Хоча існувала незначна, але суттєва різниця між Аккофіл® та Нейпоген® при розгляді фармакокінетичних кінцевих точок АUC і C_{max} філграстиму (діапазон довірчих інтервалів: 88,7% - 94,7%), всі досліджені параметри біоеквівалентності відповідали нормативним вимогам із довірчими інтервалами, які знаходились у межах заздалегідь визначених меж еквівалентності (80% - 125%).
21. Результати безпеки	Під час цього випробування про серйозні побічні явища (СПЯ) не повідомлялося. Всього було повідомлено про 59 ПЯ, в основному класифікованих як легкі та помірні ПЯ. Усі типи спостережуваних ПЯ (побічні явища) були описані раніше в літературних джерелах. Стосовно ступеня тяжкості симптомів, кількість ПЯ була подібною при застосуванні як Аккофіл®, так і Нейпоген®; це також стосувалося ПЯ, класифікованих як пов'язаних/не пов'язаних із досліджуваними препаратами, які мали однакову частоту в обох дослідженнях. Єдине серйозне ПЯ спостерігалось через 2 дні після введення досліджуваного препарату, і дослідник класифікував його як причинно-наслідкове. Усі спостережувані зміни лабораторних показників, життєво важливих показників та фізичних даних були класифіковані як клінічно незначущі.
22. Висновок (заклучення)	Жодних нових проблем безпеки чи побічних реакцій, пов'язаних із введенням досліджуваного препарату Аккофіл®, не було виявлено. Дослідження показало, що досліджуваний препарат Аккофіл® відповідає усім вимогам щодо біоеквівалентності у порівнянні з референтним препаратом.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Марк Комас /підпис/

(підпис)

Марк Комас

Директор

Ольга Головова

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
KWI-300-102

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Аккофіл®
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	<i>виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості</i> Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія <i>контроль якості: хімічні/фізичні та біологічні показники</i> Селвіта Сервісиз Сп. з о.о., Польща <i>контроль якості: мікробіологічні показники</i> ПозЛаб Сп. з о.о., Польща <i>додаткове вторинне пакування</i> Синоптіз Індастріал Сп. з о.о., Польща Аккорд Хелскеа Лімітед, Еджфілд Авеню, Ньюкасл-Апон-Тайн, NE3 3NB, Велика Британія <i>відповідальний за випуск серії</i> Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, вул. Лутомерска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер	KWI-300-102 (EudraCT No 2007-005176-13, Version 2.1)

Д. Грива Голомєвська

клінічного випробування	Одноразова доза, рандомізоване, подвійне сліпе, двостороннє перехресне, реакція на дозу, фармакокінетична та фармакодинамічна оцінка дослідження для філграстиму лікарський засіб Аккофіл® та Нейпоген® у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	I/II
7. Період проведення клінічного випробування	З 03 липня 2008 р. до 20 січня 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 80 фактична: 73
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити та порівняти фармакодинамічну біоподібність лікарського засобу Аккофіл® (75 мкг/150 мкг) та філграстиму Нейпоген®, (75 мкг/150 мкг) після введення підшкірно одноразової дози у здорових добровольців на основі фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноразова доза, рандомізоване, подвійне сліпе, двостороннє перехресне, реакція на дозу, фармакокінетична та фармакодинамічна оцінка дослідження для філграстиму лікарський засіб Аккофіл® та Нейпоген® у здорових добровольців.
12. Основні критерії включення	<p><u>Критерії включення:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Підписана інформована згода, отримана перед будь-якою діяльністю, пов'язаною з випробуваннями • Здатність зрозуміти всю суть та мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні реакції; здатність співпрацювати з дослідником та відповідати вимогам всього дослідження • Чоловіки або жінки від 18 до 55 років • Суб'єкти жіночої статі з неможливістю завагітніти в результаті хірургічного втручання чи в яких впродовж року триває менопауза, або з негативним тестом на вагітність під час скринінгу та бажанням не завагітніти впродовж усього періоду дослідження завдяки використанню надійних методів контрацепції, як зазначено у розділі 7.4 оригінального протоколу дослідження (Додаток, розділ 16.1.1) або розділі 9.5 цього звіту. • Не палять

Dr. Irina Stojanovic

	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальні дані в історії хвороби та під час фізичного обстеження, окрім випадків, коли дослідник вважає патологію клінічно незначущою • Нормальні лабораторні показники, окрім випадків, коли дослідник вважає патологію клінічно незначущою <p><u>Критерії виключення:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікування досліджуваним препаратом протягом одного місяця до цього випробування • Здача крові протягом 1 місяця до цього дослідження • Недавня інфекція (на протязі 1 тижня), оскільки ендогенний рівень G-CSF збільшується при гострому запаленні • Відповідний анамнез ниркових, печінкових, шлунково-кишкових, серцево-судинних, респіраторних, шкірних, гематологічних, ендокринних, запальних або неврологічних захворювань, які можуть перешкоджати меті дослідження • Встановлена або передбачувана гіперчутливість до діючої речовини та / або інгредієнтів препаратів; анафілаксія в анамнезі до наркотиків або алергічні реакції загалом, що, на думку дослідника, може загрожувати безпеці добровольців • Клінічно важливі аномальні лабораторні показники, що свідчать про фізичні захворювання • Застосування ліків протягом 2 тижнів до початку дослідження, які, на думку дослідника, можуть вплинути на достовірність дослідження, крім гормональної контрацепції у жінок; перед тим, як приймати будь-які ліки протягом 72 годин до першого або п'ятого дня випробування, слід було проконсультуватися з навчальним центром. • Наркотичні засоби, алкоголь (більше 1 напою на день, відповідно до дієтичних вказівок USDA) • Клінічно відповідні аномалії ЕКГ (у 12 відведеннях) • Вагітність (позитивний тест на вагітність на скринінгу або на етапі дослідження), лактація або ненадійна контрацепція у жінок з репродуктивним потенціалом • Симптоми клінічно значущої хвороби за 3 тижні до першого випробувального дня • Ознаки дерматиту або шкірних аномалій, що впливають на місце введення та навколишнє середовище.
--	---

Dr. Irina Trojanowska

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Аккофіл [®] , 75 мкг та 150 мкг, підшкірно (300 мкг філграстиму/0.5 мл у попередньо наповненому шприці) Об'єкт дослідження дози 75 мкг або 150 мкг Лікарська форма: 300 мкг філграстиму у попередньо наповненому шприці Філграстиму у 500 мкг розчину Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нейпоген [®] , 75 мкг та 150 мкг, підшкірно (300 мкг філграстиму/0.5 мл у попередньо наповненому шприці) Об'єкт дослідження дози 75 мкг або 150 мкг Лікарська форма: шприц, що містить 300 мкг філграстиму у 500 мкг розчину Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна кінцева точка: • Оцінка та порівняння абсолютної кількості нейтрофілів тестового та референтного лікарських засобів філграстиму відповідно до додатка до рекомендацій СНМР щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять білки біотехнологічного походження в якості активної речовини: Неклінічні та клінічні питання (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/31329/2005). Для послідовності індивідуальний пік ANC було обрано в якості первинної кінцевої точки.
17. Критерії оцінки безпеки	Порівняння місцевої переносимості та системної безпеки (побічні явища, лабораторні результати, життєво важливі показники)

Д / Греша Юлія Іванівна

18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) з фіксованими факторами лікування, періодом та послідовністю та випадковим фактором, що випробовується в межах послідовності, застосовувались для логарифмічно трансформованих кінцевих точок C_{\max} ANC (фармакодинаміка) та AUC_{0-72}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{\max} філгратиму (фармакокінетика).</p> <p>90%-вий довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних середніх значень лікарського препарату Філгратиму/Нейпогену розраховували за допомогою зворотно перетвореного (експоненційного) 90%-вого ДІ для різниці найменших квадратів "лікарський препарат Філгратим - Нейпоген". Для фармакодинамічного параметру C_{\max} ANC, аналогічні 90%-ві ДІ розраховуються для обох когорт (75 мкг та 150 мкг), для фармакокінетичних параметрів – лише для когорти 150 мкг. Якщо ці інтервали повністю містяться в межах заздалегідь визначених меж еквівалентності, еквівалентність постулюється для відповідної когорти. Встановлена межа еквівалентності для фармакодинамічних (C_{\max} ANC) і фармакокінетичних (AUC_{0-72}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{\max} філгратиму) параметрів – 80% - 125%.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всього було 44 суб'єкти чоловічої статі та 24 суб'єкти жіночої статі, що виконали вимоги протоколу (PP) (N = 68), їх середній вік становив 29,7 років, середня маса тіла – 72,0 кг та середній ІМТ – 23,2 кг/м²</p>
20. Результати ефективності	<p>Критерії біоподібності були дотримані по всіх досліджуваних параметрах.</p> <p>Стосовно фармакодинамічної кінцевої точки C_{\max} ANC заздалегідь визначені критерії еквівалентності були дотримані для обох доз, 75 мкг та 150 мкг.</p> <p>Щодо дози 150 мкг філгратиму біоподібність була продемонстрована шляхом порівняння 90%-вих довірчих інтервалів фармакокінетичних параметрів AUC та C_{\max} відповідно до вимог. Таким чином, усі досліджувані параметри біоеквівалентності тестового препарату Філгратиму та референтного препарату Нейпоген[®], як фармакокінетичні, так і фармакодинамічні кінцеві точки, відповідали нормативним вимогам із довірчими інтервалами, які знаходились у межах заздалегідь визначених меж еквівалентності (80% - 125%).</p>

Д. Ірина Юліанівна

21. Результати безпеки	<p>Серед загальної кількості 142 ПЯ більшість ПЯ були класифіковані як легкі та помірні. 2 ПЯ були класифіковані як серйозні (еритема в місці ін'єкції, класифікована як пов'язана із застосуванням препарату) та запаморочення через 4 дні після введення лікарського препарату Філграстиму (класифіковане як не пов'язане із застосуванням препарату).</p> <p>Узагальнюючи всі дані про безпеку, кількість та тяжкість ПЯ були подібними при порівнянні лікарського препарату Філграстиму та Нейпоген[®] та класифікації ПЯ як пов'язаних/не пов'язаних із досліджуваними препаратами. Усі типи спостережуваних ПЯ були контрольованими та зустрічалися в клінічних умовах і були описані раніше в літературних джерелах.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Жодних нових проблем безпеки чи побічних реакцій, пов'язаних із введенням тестового лікарського препарату Філграстиму, не було виявлено. Дослідження показало, що досліджуваний лікарський засіб Філграстим відповідав усім заздалегідь визначеним вимогам щодо біоподібності у порівнянні з референтним препаратом.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Марк Комас / підпис/

(підпис)

Марк Комас
Директор

Д / Греша Голомостенко

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 4
KWI-300-103

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Аккофіл®
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	<i>виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості</i> Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія <i>контроль якості: хімічні/фізичні та біологічні показники</i> Селвіта Сервісіз Сп. з о.о., Польща <i>контроль якості: мікробіологічні показники</i> ПозЛаб Сп. з о.о., Польща <i>додаткове вторинне пакування</i> Синоптиз Індастріал Сп. з о.о., Польща Аккорд Хелскеа Лімітед, Еджфілд Авеню, Ньюкасл-Апон-Тайн, NE3 3NB, Велика Британія <i>відповідальний за випуск серії</i> Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, вул. Лутомерска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер	KWI-300-103 EudraCT No. 2008-004550-32 Одноцентрове, рандомізоване подвійне масковане активне та плацебо-контрольоване дослідження для вивчення

Д. Груша Головолевська

клінічного випробування	фармакодинамічної біоподібності повторних доз Аккофіл® та Нейпоген® у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	I/II
7. Період проведення клінічного випробування	з 24 листопада 2008 р. до 17 червня 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 81 фактична: 78
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити фармакодинамічні параметри лікарського препарату Аккофіл® щодо підрахунків ANC; 2. Оцінити фармакодинамічні параметри лікарського препарату Аккофіл® щодо мобілізації CD34+ клітин; 3. Надати інформацію з фармакокінетики лікарського препарату Аккофіл® після повтору дози.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, двостороннє, подвійне масковане активне та плацебо-контрольоване фармакокінетичне та фармакодинамічне дослідження
12. Основні критерії включення	<u>Критерії включення:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Підписана інформована згода, отримана перед будь-якою діяльністю, пов'язаною з випробуваннями (випробувальні дії є будь-якими процедурами, які б не виконувались впродовж звичного ведення суб'єкта) • Здатність зрозуміти всю суть та мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні реакції; здатність співпрацювати з дослідником та відповідати вимогам всього дослідження • Чоловіки або жінки від 18 до 55 років з масою тіла не більше 96 кг • Суб'єкти жіночої статі з неможливістю завагітніти в результаті хірургічного втручання чи в яких впродовж року триває менопауза, або з негативним тестом на вагітність під час скринінгу та бажанням не завагітніти впродовж усього періоду дослідження завдяки використанню надійних методів контрацепції, як зазначено у розділі 7.4 оригінального протоколу дослідження. • Не палять

Dr. Irina Tolosovskaya

	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальні дані в історії хвороби та під час фізичного обстеження, окрім випадків, коли дослідник вважає патологію клінічно незначущою • Нормальні лабораторні показники, окрім випадків, коли дослідник вважає патологію клінічно незначущою <p><u>Критерії виключення:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікування досліджуваним препаратом протягом одного місяця до цього випробування • Здача крові протягом 1 місяця до цього дослідження • Недавня інфекція (на протязі 1 тижня), оскільки ендogenous рівень G-CSF збільшується при гострому запаленні • Відповідний анамнез ниркових, печінкових, шлунково-кишкових, серцево-судинних, респіраторних, шкірних, гематологічних, ендокринних, запальних або неврологічних захворювань, які можуть перешкоджати меті дослідження • Встановлена або передбачувана гіперчутливість до діючої речовини та / або інгредієнтів препаратів; анафілаксія в анамнезі до наркотиків або алергічні реакції загалом, що, на думку дослідника, може загрожувати безпеці добровольців • Клінічно важливі аномальні лабораторні показники, що свідчать про фізичні захворювання • Застосування ліків протягом 2 тижнів до початку дослідження, які, на думку дослідника, можуть вплинути на достовірність дослідження, та будь-яких ліків протягом 72 годин до початку дослідження. • Наркотичні засоби, алкоголь (більше 1 напою на день, відповідно до дієтичних вказівок USDA) • Клінічно відповідні аномалії ЕКГ (в 12 відведеннях) • Вагітність (позитивний тест на вагітність на скринінгу або на етапі дослідження), лактація або ненадійна контрацепція у жінок з репродуктивним потенціалом • Симптоми клінічно значущої хвороби за 3 тижні до першого випробувального дня • Ознаки дерматиту або шкірних аномалій, що впливають на місце введення та навколишнє середовище.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Аккофіл[®], 480 мкг</p> <p>Лікарська форма: шприц, що містить 480 мкг філгратиму у 500 мкг розчину</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція</p>

Dr. Friso Stojanovic

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нейпоген [®] , 480 мкг Лікарська форма: шприц, що містить 480 мкг філграстиму у 500 мкг розчину Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна кінцева точка: • Пікова кількість ANC після введення останньої дози лікарського засобу філграстиму або Нейпоген [®] Вторинні кінцеві точки: • Абсолютна кількість CD34+ клітин на 5-й день після 4 днів введення Філграстиму ін'єкції підшкірно (5 мкг/кг на день). • Оцінка AUC лікарського засобу Філграстим у порівнянні з AUC Нейпоген [®] після введення повторної дози (AUC _{ss}) • Щоб забезпечити більш повну оцінку фармакокінетики лікарського засобу філграстиму після повторного введення, дослідження також оцінило профіль фармакокінетичних параметрів обох препаратів після першого введення дози (AUC ₀₋₂₄ , AUC _{0-∞} , C _{max} , T _{max} , T _{1/2} , CL, Vd) у 1-й день випробування.
17. Критерії оцінки безпеки	Порівняння системи безпеки (побічні явища, лабораторні результати, життєво важливі показники) та місцева переносимість
18. Статистичні методи	Значення основних фармакодинамічних (ANC: C _{max}) та фармакокінетичних параметрів (Філграстим: AUC ₀₋₂₄ , AUC _{0-∞} , C _{max} , AUC _{ss}) порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA з фіксованим фактором лікування та рівнем значущості $\alpha = 0,05$ після логарифмічного перетворення даних. 90%-вий довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних середніх значень лікарського препарату філграстим/Нейпоген [®] розраховували за допомогою зворотно перетвореного (експоненційного) 90% ДІ для різниці найменших квадратів "лікарський засіб Філграстим - Нейпоген [®] ". Якщо ці інтервали повністю вмістилися в межах заздалегідь визначених межах еквівалентності, постулювалась біоподібність. Для демонстрації порівнянності встановлено межу еквівалентності 80% - 125% для всіх фармакодинамічних та фармакокінетичних параметрів, згідно з відповідними керівними документами.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього було 36 суб'єктів чоловічої статі та 39 суб'єктів жіночої статі, що виконали вимоги протоколу (PP) (N = 75), їх середній вік становив 27,7 років, середня маса тіла – 67,8 кг та середній ІМТ – 22,7 кг/м ²
20. Результати ефективності	Усі дані, оцінені за допомогою статистичних порівнянь, повністю відповідають вимогам щодо біоподібності щодо співвідношення тестового лікарського препарату Філграстим та

Dr. Irina Tolochinskaya

	референтного препарату Нейпоген [®] , а також 90% ДІ, які не лише знаходились у межах встановлених статистичних меж еквівалентності 80% - 125% для всіх аналізованих параметрів, але й завжди охоплювали діапазон, включаючи 100% референтне значення біоеквівалентності (C_{\max} підрахунку ANC, 90% ДІ: 87,3% - 103,9%; AUC філграстиму в рівноважному стані, 90% ДІ: 91,1 % - 114,9%; AUC ₀₋₂₄ філграстиму при першому застосуванні G-CSF, 90% ДІ: 90,3% - 111,1%; C_{\max} G-CSF, 90% ДІ: 91,3% - 114,5%). Отже, статистичний аналіз досліджуваних фармакокінетичних параметрів продемонстрував порівнянність обох препаратів G-CSF.
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні серйозних ПЯ не спостерігалось. Всього в дослідженні спостерігалось 201 несерйозне ПЯ, яке переважно класифікували як легке (n = 154) та помірне ПЯ (n = 40). Стосовно тяжкості симптомів, кількість побічних явищ була подібною у лікарського засобу Філграстим та Нейпоген [®] ; це також стосувалося класифікації ПЯ як пов'язаних/не пов'язаних з досліджуваними препаратами, які мали однакову частоту для пов'язаних ПЯ (класифікованих як безумовно, ймовірно чи можливо пов'язані) та не пов'язаних ПЯ (класифікованих як не пов'язаних або навряд чи пов'язаних) щодо безпеки населення. Чотири тяжких ПЯ (три класифіковані як пов'язані з досліджуваними препаратами та одне – як не пов'язане) спостерігалися після введення досліджуваного лікарського засобу Філграстим, тоді як два тяжких ПЯ (одне з яких класифіковане як пов'язане досліджуваними препаратами та інше – як не пов'язане) спостерігались після введення референтного препарату Нейпоген [®] . Одна з форм ПЯ, класифікована як тяжка, спостерігалася в групі плацебо. Усі суб'єкти, які перенесли тяжкі ПЯ, повністю одужали протягом цього дослідження. Симптоми включали епізоди головного болю (n = 3), болі в спині (n = 2), болі у грудях (n = 1) та апіцектомію (n = 1), які зазвичай зникали протягом годин з максимальною тривалістю два дні. Усі типи спостережуваних ПЯ, крім апіцектомії, не пов'язаної із застосуванням лікарських засобів, були раніше описані в літературних джерелах.
22. Висновок (заключення)	Жодних нових проблем безпеки чи побічних реакцій, пов'язаних із введенням досліджуваного лікарського препарату Філграстиму, не було виявлено. Дослідження показало, що досліджуваний лікарський засіб Філграстим відповідав усім заздалегідь визначеним вимогам щодо біоподібності у порівнянні з референтним препаратом.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Марк Комас /*нідпис*/

(підпис)

Марк Комас
Директор

Д / Греша Толомеєвська

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 5
KWI-300-104

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Аккофіл®
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	<i>виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості</i> Інтас Фармасьютікалс Лімітед, Індія <i>контроль якості: хімічні/фізичні та біологічні показники</i> Селвіта Сервісиз Сп. з о.о., Польща <i>контроль якості: мікробіологічні показники</i> ПозЛаб Сп. з о.о., Польща <i>додаткове вторинне пакування</i> Синоптиз Індастріал Сп. з о.о., Польща Аккорд Хелскеа Лімітед, Еджфілд Авеню, Ньюкасл-Апон-Тайн, NE3 3NB, Велика Британія <i>відповідальний за випуск серії</i> Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, вул. Лутомерска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер	KWI-300-104; EudraCT No.2007-005034-36 Непорівняльне, багатоцентрове дослідження безпеки при застосуванні повторних доз Аккофіл® у пацієнтів, які отримують хіміотерапію, яка, як відомо, індукує нейтропенію

Д. Груша Голожесек

клінічного випробування	
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 19 вересня 2008 р. до 12 травня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Болгарія, Білорусь, Угорщина, Македонія, Польща, Румунія, Сербія та Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 120 фактична: 120
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку препарату Аккофіл [®] , що використовується для профілактики фебрильної нейтропенії у пацієнтів, хворих на рак молочної залози, які проходять хіміотерапію ТАС у порівнянні з профілем безпеки затверджених/зареєстрованих препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Непорівняльне, багато центрове, вивчення безпеки повторна доза.
12. Основні критерії включення	<p><u>Критерії включення:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Жінки віком від 18 років, які придатні для проведення ад'ювантної хіміотерапії ТАС та яким її призначено, 2. Маса тіла суб'єкта повинна бути в межах 40-120 кг, 3. Суб'єкти протягом 60 днів після повної хірургічної резекції первинної пухлини молочної залози: лампектомії або мастектомії з біопсією сторожового лімфатичного вузла або дисекції пахвових западин, з чіткими полями як для інвазивної, так і для ПКІС (DCIS), 4. Суб'єкти з раком молочної залози ІА, ІІВ або ІІІА стадії, 5. Суб'єкти повинні мати рівень ефективності ECOG ≤ 2, 6. Суб'єкти, які раніше не проходили курс хіміотерапії, 7. Суб'єкти повинні мати АНК $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, 8. Суб'єкти повинні мати адекватну ниркову функцію (сироватка креатиніну $< 1,5 \times$ верхня межа) та печінкову функцію (білірубін $<$ верхня межа норми, трансамінази $< 1,5 \times$ верхня межа та ALP в межах $1,5 \times$ ULN) 9. Суб'єкт повинен мати нормальну серцеву функцію, про що свідчить показник LVEF $> 55\%$,

Dr. Irina Stojanovska

	<p>10. Суб'єкт не має доказів метастатичного захворювання в результаті фізичного огляду та рентгенографії грудної клітки, окрім молочної залози. Інші сканування, якщо здійснюються за потребою пацієнта (наприклад, сканування кісток; КТ черевної порожнини, грудної клітки; ПЕТ або ПЕТ/КТ; УЗД; або МРТ не повинні свідчити про наявність метастатичних захворювань,</p> <p>11. Суб'єкт, який пройшов двосторонню мамографію на початковому рівні,</p> <p>12. Жінки не повинні мати намір завагітніти під час або незабаром після дослідження. Вони повинні знаходитись або в постменопаузальному періоді, хірургічно не здатними виносити дітей, або застосовувати прийнятний метод контролю народжуваності (наприклад, гормональні контрацептиви, внутрішньоматкові засоби або сперміциди та бар'єр) і бути готовими продовжувати такий самий метод контролю народжуваності протягом 30 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату,</p> <p>13. Жінки репродуктивного віку повинні мати негативний тест на вагітність у сироватці крові під час скринінгу та негативний тест на вагітність у сечі до введення першої дози досліджуваного препарату</p> <p>14. Бажання та можливість дати письмову інформовану згоду на участь</p> <p>15. Бажання та можливість проходити процедури, передбачені протоколом.</p> <p><u>Критерії виключення:</u></p> <p>1. Наявність у суб'єкта будь-яких доказів метастатичного захворювання після хірургічної резекції первинної пухлини, включаючи: позитивні хірургічні поля, стадіювання або фізичне обстеження, проведене через підозру на злоякісне захворювання (хвороба M1 на стадійній системі TNM),</p> <p>2. Наявність у суб'єкта двостороннього раку молочної залози (супутній або попередній), за винятком ураження <i>in situ</i>, протокового або часточкового, контралатеральної молочної залози,</p> <p>3. Наявність у суб'єкта в анамнезі тяжкої реакції гіперчутливості до препаратів, призначених для використання у цьому Протоколі,</p> <p>4. Суб'єкт, який пройшов неоад'ювантну хіміотерапію цього раку молочної залози,</p> <p>5. Суб'єкт, який коли-небудь мав інфаркт міокарда або мав в анамнезі серцеву недостатність, неконтрольовану стенокардію, важкі неконтрольовані аритмії, захворювання перикарда або електрокардіографічні дані про гострі ішемічні зміни,</p>
--	---

Dr. Irina Tolojovska

	<p>6. Суб'єкт, який одночасно отримує імунотерапію, гормональну терапію (наприклад, тамоксифен, замісна терапія гормонами статевих залоз, Герцептин (трастузумаб)) або променеви терапію,</p> <p>7. Суб'єкт, який отримує супутню досліджувану терапію або отримувач таку терапію протягом останніх 30 календарних днів,</p> <p>8. Суб'єкт, який має периферичну нейропатію вище 1 ступеня,</p> <p>9. Суб'єкт, який мав основний алотрансплантат органу або стан, що вимагає хронічної імуносупресії (тобто нирок, печінки, легенів, серця, трансплантації кісткового мозку або аутоімунних захворювань),</p> <p>10. Суб'єкт, який має серйозні неконтрольовані медичні або психіатричні захворювання, включаючи серйозні вірусні (включаючи клінічно визначений СНІД), бактеріальну або грибкову інфекцію; або має в анамнезі неконтрольовані напади, або діабет, або розлади ЦНС, які дослідник визнав клінічно значущими, що виключає інформовану згоду,</p> <p>11. Суб'єкт, який має активний гепатит В або гепатит С з патологічними ФПП у печінці або є ВІЛ-позитивним,</p> <p>12. Наявність у суб'єкта в анамнезі інших злоякісних новоутворень протягом останніх 5 років (крім вилікуваної базаліоми шкіри, карциноми in situ матки, ПКІС (DCIS), що може вплинути на діагностику або оцінку будь-якого з досліджуваних препаратів,</p> <p>13. Вагітний суб'єкт чи суб'єкт, який годує груддю,</p> <p>14. Суб'єкт, який отримує лікування антибіотиками протягом 3 днів в рамках хіміотерапії.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Аккофіл[®], 300 мкг та 480 мкг</p> <p>Активний вміст: метіоніл гранулоцит-колоніестимулюючий фактор G-CSF (rh-gmet HuGCSF) філграстим в 0,5 мл розчину</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція</p> <p>Повторні дози для Аккофіл[®] 5 мкг/кг/день, округлені до найближчого попередньо заповненого шприца місткістю 300 мкг або 480 мкг, вводили підшкірно як щоденну ін'єкцію. Лікування Аккофіл[®] починалось на 2-й день кожного циклу хіміотерапії (принаймні через 24 години після хіміотерапії) і продовжувалось до 14 днів або до відновлення нормальних або майже нормальних значень ANC після найнижчого рівня за лабораторними стандартами, залежно від того, що настане раніше.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Немає</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Шість циклів Доцетакселу, доксорубіцину та циклофосфаміду</p>

Dr. Irina Tolstosheva

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основною кінцевою точкою ефективності була тривалість тяжкої нейтропенії в 1-му циклі.</p> <p>Тяжка нейтропенія визначається як виявлення ANC нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Основною кінцевою точкою первинної безпеки була частота побічних явищ (ПЯ) (усі тяжкі та серйозні), класифікованих за системою організму, бажаним терміном, частотою та відношенням до досліджуваного препарату.</p> <p>Також відстежувались життєво важливі ознаки, наявність антитіл та клінічні лабораторні результати.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність: Аналіз ефективності був суто описовим та дослідницьким, заснованим на описовій зведеній статистиці.</p> <p>Безпека: Резюме та аналіз базувались на ПЯ, що виникли внаслідок лікування (згадані ПЯ в цьому документі), які визначаються як ПЯ, що виникають у день або після дня першого введення лікарського засобу, або ПЯ, що присутні до цього дня та тривають з підвищеним ступенем тяжкості після введення.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Популяція пацієнтів складалася з 120 пацієнток європеоїдної раси у віці (стандартне відхилення (SD)) 49,97 (9,52) років з раком молочної залози Па, Пб або Пга без неoad'ювантної хіміотерапії для цього раку грудей. Дослідження налічувало 39 (32,50%) пацієнтів на стадії пухлини Па, 44 (36,67%) – на стадії Пб і 37 (30,83%) – на стадії Пга.</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності</u> Середня (SD) тривалість тяжкої нейтропенії у 1-му циклі становила 1,40 (1,07) дня.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності</u> Тяжка нейтропенія в 1-му циклі виникла у 93 (77,50%) пацієнтів; ФН виникла у 3 (2,5%) пацієнтів в 1-му циклі і не виникла в наступних циклах. Середній максимально низький рівень ANC $0,37 \times 10^9/\text{л}$ був зареєстрований на 7,20-й день (0,64) (SD). Період після найнижчого рівня ANC $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ у порівнянні з введенням хіміотерапії, спостерігався в середньому через 9 днів (середнє значення (SD) 9,11 (1,32) днів). Госпіталізація під час лікування і періоду спостереження потрібна була 7 (5,83%) пацієнтам, в той час як в/в антибіотикотерапія була проведена 4 (3,33%) хворим. Мобілізація CD34 + клітин була продемонстрована підвищенням до середнього значення (SD) $110,67 (101,18) \times 10^6/\text{л}$ на 9-й день 1-го циклу, і вище $4,57 (3,33) \times 10^6/\text{л}$ в 1-й день 1-го циклу. Тривалість нейтропенії в послідовних циклах (2-6) не можна було надійно виміряти через нижчу частоту збору крові.</p>

Dr. Irina Golovatska

21. Результати безпеки	<p>В ході дослідження було зареєстровано 1216 побічних явищ, що виникли в результаті лікування, з яких 964 (79,28%) були оцінені як не пов'язані з застосуванням Аккофіл®. Найбільш частим ПЯ був біль в кістках, про який 267 разів повідомили 80 (66,67%) пацієнтів. Найчастіше він описувався як легкий у 105 (39,33%), помірний у 99 (37,08%) і тяжкий у 63 (23,60%) випадках.</p> <p>Дев'ять пацієнтів повідомили про 10 серйозних побічних явищ (СПЯ). Всі 10 СПЯ (описаних термінами 14 подій), зареєстровані під час лікування і періоду подальшого спостереження, вважалися не пов'язаними з застосуванням Аккофіл®. Два пацієнта (1,67%) померли протягом періоду спостереження у зв'язку з метастазами та прогресуванням захворювання. Всього спостерігалось 99 тяжких ПЯ, 42 з яких вважалися не пов'язаними з застосуванням Аккофіл®, 5 – можливо пов'язаними, 30 – ймовірно пов'язаними і 22 – безумовно пов'язаними. Із 57 тяжких ПЯ, які вважалися можливо, ймовірно та безумовно пов'язаними з застосуванням Аккофіл®, було 56 повідомлень про болі в кістках і 1 ISR. Крім того, було спостережено одне небезпечне для життя ПЯ (не пов'язане з застосуванням препарату).</p> <p>Жоден зразок не дав позитивних результатів на антитіла проти GCSF в підтверджуючому аналізі антитіл. Кількість зразків, позитивних за результатами скринінгового аналізу на антитіла, знаходиться в межах рекомендованого діапазону хибнопозитивних результатів.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Аккофіл® продемонстрував чудовий профіль безпеки без СПЯ, пов'язаних з досліджуваним препаратом, і переносимість, що узгоджується з відомими властивостями G-CSF. Крім того, не було виявлено жодних доказів імуногенності; Ні зв'язуючих, ні нейтралізуючих антитіл до Аккофіл® не було виявлено до кінця 48 тижнів періоду спостереження. Крім того, не спостерігалось жодних клінічних ознак, таких як стійка або транзиторна нейтропенія.</p> <p>Стосовно ефективності, тривалість тяжкої нейтропенії склала 1,4 дня при застосуванні Аккофіл® в першому циклі хіміотерапії ТАС у порівнянні з 1,8 дня при застосуванні референтного препарату після хіміотерапії доксорубіцином/доцетакселом. Незважаючи на незначні відмінності в дизайні та тимчасових точках відбору проб між дослідженнями, немає даних, що вказували б на різницю в ефективності в порівнянні з референтним препаратом.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Марк Комас /підпис/

(підпис)

Марк Комас
Директор

Д. І. Греша *Головний лікар*