

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):	РИКСАТОН 10 МГ/МЛ, концентрат для розчину для інфузій, 10 мг/мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
2) проведені дослідження	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Ритуксимаб – це генно-інженерні химеричні моноклональні антитіла миші/людини, які є глікозильованим імуноглобуліном із послідовностями з постійного домена IgG1 людини і легких і важких ланцюгів змінних доменів миші. Антитіла виробляються культурою суспензії клітин ссавців (яєчниками китайського хом'яка) і очищаються за допомогою афінної хроматографії й іонообміну із застосуванням особливих процедур інактивації і видалення вірусів.
1) первинна фармакодинаміка	Біологічна функція ритуксимабу залежить від його здатності зв'язуватися з антигеном CD20, взаємодії з Fc-рецепторами та здатності опосередковувати цитотоксичність клітин-мішеней через різні механізми, включаючи ADCC, CDC та апоптоз. Для підтримки програми СМС було виконано комплексний набір тестів на зв'язування та біоаналізів для повної характеристики біологічної функції ритуксимабу. За допомогою клітинного тесту на зв'язування оцінювали здатність фрагмента Fab зв'язуватися з клітинною мішенню CD20. Крім того, застосовували різні тести на зв'язування для вимірювання взаємодії Fc-домена молекули з усіма релевантними Fc-рецепторами. Тест на зв'язування з C1q був розроблений для опису взаємодії першого компонента комплексу C1q з Fc-фрагментом. Тест CDC використовувався для оцінки лізису клітин-мішеней, що

експресують CD20, залежного від комплекменту. Тест ADCC проводився для кількісної оцінки здатності ритуксимабу спричиняти елімінацію клітин-мішеней через цей механізм дії. Крім того, тест на апоптоз оцінював здатність ритуксимабу безпосередньо індукувати апоптоз у чутливих CD20-позитивних клітинах-мішенях.

Взаємодію препаратів Риксатон і Мабтера/MabThera (референтний препарат ритуксимабу) з різними людськими Fc-рецепторами (FcγR і FcRn) визначали за допомогою SPR. Результати цих тестів не виявили суттєвих відмінностей між РИКСАТОН і Мабтера/MabThera. Загалом функціональні тести показали, що діапазон значень активності РИКСАТОН був порівняним із показниками Мабтера/MabThera.

Загальні механізми дії РИКСАТОН були додатково оцінені в серії досліджень *in vitro* та *in vivo*, які були розроблені для порівняння фармакологічної активності РИКСАТОН з активністю Мабтера/MabThera. Усі протестовані серії РИКСАТОН показали порівнянне виснаження В-клітин із Мабтера/MabThera. РИКСАТОН, Мабтера/MabThera також продемонстрували порівнянну здатність опосередковувати ADCC у лініях клітин В-клітинної лімфоми людини, використовуючи НК-клітини або РВМС як ефекторні клітини.

Дані *in vitro* щодо РИКСАТОН додатково підтверджуються результатами досліджень *in vivo* на здорових мавпах виду макака циномольтус та в моделях мишей з ксенотрансплантатами В-клітинної лімфоми людини. Як і очікувалося, після одноразового внутрішньовенного введення РИКСАТОН і Мабтера/MabThera, а також після повторного щотижневого введення протягом чотирьох тижнів, спостерігалось швидке виснаження периферичних В-клітин із поступовим відновленням з часом.

Крім того, введення РИКСАТОН або Мабтера/MabThera призводило до зменшення об'єму пухлин у мишачих моделях ксенотрансплантатів В-клітинної неходжкінської лімфоми людини. Лікування РИКСАТОН або Мабтера/MabThera призводило до порівнянного пригнічення росту пухлин, і їхня відносна протипухлинна активність залишалася порівнянною на всіх етапах оцінки та при різних рівнях дозування.

У сукупності наявні дані підтверджують, що приписані механізми дії ритуксимабу, які сприяють його фармакологічній активності та забезпечують клінічну ефективність — а саме

	CDC, ADCC та пряме індукування загибелі клітин через апоптоз — демонструють порівнянню активність між РИКСАТОН і Мабтера/MabThera.
2) вторинна фармакодинаміка	<i>Не застосовно</i>
3) фармакологія безпеки	Оскільки для ритуксимабу не було повідомлень про наявність будь-яких суттєвих небажаних фармакодинамічних властивостей, а складові лікарського засобу РИКСАТОН є добре відомими речовинами, що не мають фармакодинамічної активності, дослідження з безпеки фармакології для РИКСАТОН не проводилися.
4) фармакодинамічні взаємодії	<i>Не застосовно</i>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Конкурентний ELISA-метод для аналізу ритуксимабу в сироватці макак циномольгус був валідований відповідно до вимог GLP та міжнародних рекомендацій за такими параметрами, як селективність, точність (внутрішньо- та міжсерійна), правильність, лінійність, нижня та верхня межі кількісного визначення, а також стабільність. Ізотип-контролі використовувалися у всіх випадках для визначення фонові флуоресценції. Абсолютна кількість субпопуляцій лімфоцитів, включаючи субпопуляції В-клітин, розраховувалася на основі відносних показників, отриманих за допомогою зазначених антитіл, та загальної кількості лімфоцитів, визначеної в ті самі дні оцінки за допомогою приладу Sysmex XT2000iV.
2) всмоктування	Фармакокінетичні (PK) та фармакодинамічні (PD) профілі РИКСАТОН і Мабтера/MabThera були порівняні в дослідженні з одноразовим внутрішньовенним введенням, а токсикокінетичні (TK) та фармакодинамічні профілі — у дослідженні токсичності з повторним внутрішньовенним введенням протягом чотирьох тижнів у макак циномольгус. У рамках досліджень сироватку отримували з крові тварин, відібраної у різні моменти до та після введення препарату. Концентрації ритуксимабу в сироватці вимірювали за допомогою валідованого ELISA-методу. Аналіз відносної кількості клітин (у відсотках від загальної кількості лімфоцитів) проводили методом проточної цитометрії. Фармакокінетичний аналіз показав, що середні профілі концентрації ритуксимабу в сироватці крові в часі були подібними для РИКСАТОН і Мабтера/MabThera протягом перших дев'яти днів

	після введення дози. Результати неконтрольованого (non-compartmental) фармакокінетичного аналізу продемонстрували схожі значення площі під кривою концентрація-час (AUC) для РИКСАТОН і Мабтера/MabThera, причому співвідношення 90% довірчого інтервалу (CI) знаходилися в межах стандартного прийнятного діапазону — від 0,8 до 1,25.
3) розподіл	<i>Проведення спеціальних досліджень розподілу не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i>
4) метаболізм	<i>Проведення спеціальних досліджень метаболізму не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i>
5) виведення	<i>Проведення спеціальних досліджень виведення не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<i>Проведення спеціальних досліджень фармакокінетичних взаємодій не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<i>Не застосовно</i>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Окремі дослідження токсичності після одноразового введення для РИКСАТОН не проводилися. Водночас фармакодинамічні (PD) та фармакокінетичні (PK) профілі РИКСАТОН були порівняні з профілями Мабтера/MabThera у дослідженні на макаках, яке включало низку токсикологічних оцінок. У дослідженнях не було зафіксовано жодних випадків передчасної загибелі тварин, змін у масі тіла, клінічних симптомів або патологічних змін, пов'язаних із введенням РИКСАТОН чи Мабтера/MabThera. Одноразове внутрішньовенне (болюсне) введення РИКСАТОН або Мабтера/MabThera добре переносилося макаками цингомольгус, без впливу на масу тіла, клінічні ознаки та без суттєвих макроскопічних патологічних змін при розтині в жодній із груп. Обидва препарати продемонстрували порівнянні профілі безпеки при оцінці протягом десяти тижнів після введення дози.

2) токсичність у разі повторних введень	Профілі безпеки РИКСАТОН та Мабтера/MabThera були порівняні в дослідженні токсичності при повторному внутрішньовенному введенні протягом чотирьох тижнів у макак циномольгус, яке включало розширений період спостереження/відновлення. Обрані рівні дозування (20 та 100 мг/кг) відповідали тим, що застосовувалися під час доклінічної розробки препарату Мабтера/MabThera, зокрема в дослідженнях токсичності при повторному введенні у макак циномольгус. Ці дози були підібрані з метою індукування посиленних токсикологічних ефектів, що дозволяє підвищити чутливість дослідження для виявлення потенційних відмінностей між групами лікування.
3) генотоксичність: in vitro	<i>Проведення спеціальних досліджень генотоксичності не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<i>Не застосовно</i>
4) канцерогенність:	<i>Проведення спеціальних досліджень канцерогенності не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1</i>
довгострокові дослідження	<i>Не застосовно</i>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<i>Не застосовно</i>
додаткові дослідження	<i>Не застосовно</i>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<i>Проведення спеціальних досліджень репродуктивної токсичності та токсичності для розвитку не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<i>Не застосовно</i>
ембріотоксичність	<i>Не застосовно</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим)	<i>Не застосовно</i>

тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	<p>У дослідженні токсичності при повторному внутрішньовенному введенні, в якому РИКСАТОН або Мабтера/MabThera вводили макакам циномольтус один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів не було виявлено жодних змін у місці ін'єкції.</p> <p>Оскільки проведення спеціальних досліджень місцевої переносимості не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1, дослідження місцевої переносимості для РИКСАТОН не проводилося.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовно
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовно
імунотоксичність	Не застосовно
дослідження механізмів дії	Не застосовно
лікарська залежність	Не застосовно
токсичність метаболітів	Не застосовно
токсичність домішок	Не застосовно
інше	Не застосовно
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Компанія Сандоз розробила РИКСАТОН як біологічний лікарський засіб, подібний до референтного препарату Мабтера/MabThera (затвердженого в Європейському Союзі), тобто як біосиміляр.</p> <p>На основі отриманих у доклінічних дослідженнях даних зроблено висновок, що РИКСАТОН і Мабтера/MabThera мають порівнянні фармакодинамічні профілі <i>in vitro</i> щодо механізмів дії та ступеня виснаження В-клітин, а також порівнянні фармакодинамічні профілі <i>in vivo</i> щодо виснаження В-клітин і протипухлинної активності. Важливо зазначити, що жодної несподіваної або небажаної фармакологічної активності не було виявлено в жодному з досліджень.</p> <p>У сукупності наявні дані свідчать про те, що РИКСАТОН і Мабтера/MabThera мають порівнянні фармакодинамічні характеристики як <i>in vitro</i>, так і</p>

*in vivo*, що підтримує використання РИКСАТОН за затвердженими показаннями.

Фармакокінетичні/токсикокінетичні (РК/ТК) та фармакодинамічні (РД) профілі РИКСАТОН (виробленого у промисловому масштабі) та Мабтера/MabThera були порівняні в дослідженні з одноразовим внутрішньовенним введенням (РК/РД) та в дослідженні токсичності при повторному внутрішньовенному введенні протягом чотирьох тижнів у макак циномольгус.

Аналізи зразків сироватки крові, отриманих у межах цих досліджень, показали, що середні профілі концентрації ритуксимабу в сироватці крові в часі при еквівалентних дозах РИКСАТОН і Мабтера/MabThera були порівнянними протягом перших дев'яти днів після введення в дослідженні з одноразовим введенням та протягом перших 14 днів у дослідженні з повторним введенням (тобто після перших двох введень).

Аналіз РК/ТК параметрів не проводився після зазначених часових точок через розвиток антитіл проти ритуксимабу (ADA), що спостерігалось між 9-м і 14-м днями після введення в дослідженні з одноразовим введенням та на 14-й день після першої дози в дослідженні з повторним введенням (тобто до введення третьої дози). У зв'язку з цим, хоча виснаження В-клітин при еквівалентних дозах РИКСАТОН і Мабтера/MabThera було порівнянним, поява антитіл проти ритуксимабу після 9–14 днів унеможливила опис довгострокового взаємозв'язку між РК і РД параметрами.

Водночас доступні результати неконтрольованого (non-compartmental) аналізу РК і ТК до 14-го дня після першої дози показали, що значення AUC для РИКСАТОН і Мабтера/MabThera при еквівалентних дозах були подібними, а співвідношення 90% довірчого інтервалу (CI) знаходилися в межах стандартного прийнятного діапазону — від 0,8 до 1,25.

На основі всіх наявних даних було зроблено висновок, що в дослідженні токсичності при повторному внутрішньовенному введенні протягом чотирьох тижнів у макак циномольгус не було виявлено ознак несподіваної тяжкої токсичності, а також не спостерігалось достовірних відмінностей між групами, яким вводили еквівалентні дози РИКСАТОН та Мабтера/MabThera. NOAEL (доза без проявів токсичності) для РИКСАТОН у цьому дослідженні становила 100 мг/кг — це найвища

досліджена доза, яка перевищує клінічні рівні дозування Мабтера/MabThera.

Хоча спеціальні дослідження місцевої переносимості не проводилися, жодних змін у місці ін'єкції не було виявлено в дослідженні токсичності при повторному введенні РИКСАТОН або Мабтера/MabThera один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів. Оцінювання проводилися одразу після кожного введення, а також на 1-й, 2-й та 3-й день після першого, другого та четвертого введення.

У дослідженні перехресної реактивності in vitro, проведеному на широкій панелі тканин людини, не було виявлено позамішеневого зв'язування РИКСАТОН. Усі випадки зв'язування відповідали очікуваній фармакології препарату — здатності зв'язувати В-лімфоцити, що експресують CD20.

У підсумку, дослідження з одноразовим та повторним введенням РИКСАТОН у макак циномольгус не виявили ознак небажаної фармакологічної активності, а також не було зафіксовано фармакологічних або токсикологічних ефектів, які не спостерігалися також у групі Мабтера/MabThera. Загалом, профіль безпеки РИКСАТОН був порівнянним із профілем Мабтера/MabThera після одноразового та повторного внутрішньовенного введення у дозах, що відповідали або перевищували клінічні. Місцева переносимість РИКСАТОН і Мабтера/MabThera також була порівнянною при повторному введенні у макак. Сукупні дані з безпеки підтверджують, що РИКСАТОН є біосиміляром Мабтера/MabThera за профілем безпеки.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)

Корновська А.В.

(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 №1**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>РИКСАТОН 10 МГ/МЛ</b>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича діляниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серій); Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія (повний цикл виробництва); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, вул. Веровикова 57, Любляна 1000, Словенія (виробництво in bulk); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Колодворска Сеста 27, Менгеш, 1234, Словенія (контроль серій); Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серій); Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серій)</i>
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Клінічне дослідження I фази для оцінки безпеки та фармакокінетики GP2013 у вигляді монотерапії, яку щотижня призначають японським пацієнтам з CD20-позитивною індолентною В-клітинною неходжкінською лімфомою з низьким рівнем пухлинного навантаження.</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший пацієнт був залучений: 26-вересня-2013 Останній пацієнт завершив участь: 7-серпня-2014</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Японія, Швейцарія</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>Було заплановано залучити 6-8 пацієнтів, проаналізовано 6 пацієнтів.</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Основною метою цього дослідження було оцінити безпеку та фармакокінетику монотерапії препарату РИКСАТОН (GP2013). Вторинними цілями було оцінити ефективність GP2013 під час візиту</i>

	для завершення оцінки дослідження, оцінити частоту імуногенності (утворення антитіл до лікарського засобу (ADA)) проти GP2013, а також оцінити кількість периферичних В-клітин CD19+ як фармакодинамічного біомаркера. Дослідження було завершено згідно з планом.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим, одноетапним, багатоцентровим дослідженням I фази для оцінки безпеки та фармакокінетики щотижневої монотерапії GP2013 у японських пацієнтів з CD20-позитивною індолентною В-клітинною неходжкінською лімфомою з низьким рівнем пухлинного навантаження. Дослідження складалося з трьох періодів: період скринінгу (з Дня -14 по День -1), період лікування (з 1-го по 8-й тиждень) та 30-денний період спостереження. Усі пацієнти отримували внутрішньовенні інфузії монотерапії GP2013 у дозі 375 мг/м <sup>2</sup> на 1-й день кожного тижня до 8 тижнів або до прогресування захворювання, непереносимої токсичності чи відкликання пацієнтом згоди. Усі пацієнти перебували під наглядом для оцінки дослідження щонайменше 30 днів після останньої дози досліджуваного лікування.
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнт з CD20-позитивною індолентною В-клітинною неходжкінською лімфомою з низьким рівнем пухлинного навантаження.</li> <li>• Відсутність доказів трансформації в крупноклітинну гістологію.</li> <li>• Пацієнт із хоча б однією вимірюваною по уявленню дослідника ураженою ділянкою.</li> <li>• Пацієнт з оцінкою за шкалою ECOG 0 або 1.</li> <li>• Пацієнт з нормальними функціями серця, визначеними як фракція викиду серця <math>\geq 45\%</math> за результатами ЕхоКГ або MUGA, без клінічно значущих аномалій.</li> <li>• Пацієнт із негативною серологією на гепатити В, С та ВІЛ під час скринінгу (до 14 днів до введення досліджуваного препарату).</li> <li>• Статевозрілі чоловіки, які погодилися використовувати презерватив під час статевого акту під час прийому препарату та протягом 12 місяців після завершення лікування, щоб уникнути зачаття дитини в цей період.</li> <li>• Жінки з репродуктивним потенціалом, які погодилися використовувати високоефективні методи контрацепції, або жінки, які вважаються постменопаузними і не здатні до народження дитини.</li> <li>• Пацієнт підписав і датував документ про інформовану згоду.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	GP2013 надавався у вигляді стерильного, безбарвного концентрату без консервантів для розчину для внутрішньовенних інфузій. Постачався в концентрації 10 мг/мл у флаконах для одноразового використання об'ємом 500 мг (50 мл). Для внутрішньовенного введення 375 мг/м <sup>2</sup> концентрату розводили у 0,9% розчині хлориду натрію або в 5% розчині глюкози до концентрації 1 мг/мл. Швидкість інфузії становила від 25 мг/год до 200 мг/год. Номери партій GP2013 були 30663819 та 30773812.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність була оцінена на основі протипухлинної активності, визначеної за допомогою контрастно-усиленої комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), інвазії в кістковий

	мозок, наявності В-симптомів, гепатоспленоомегалії та аномальних лабораторних показників, пов'язаних з лімфомою.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека оцінювалася за такими показниками, як побічні явища, лабораторні відхилення, аномалії електрокардіограм та показники життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Статистичні методи: Розмір вибірки цього дослідження не визначався на основі статистичних міркувань та гіпотез. Враховуючи сучасні медичні методики застосування Rituxan® у пацієнтів з CD20-позитивною індолентною В-клітинною неходжкінською лімфомою з низьким рівнем пухлинного навантаження та оцінку здійсненності цього дослідження, очікувалося, що в дослідження буде залучено загалом 6-8 пацієнтів. Через невеликий розмір вибірки, це дослідження не було розраховано для виявлення рідкісних подій, пов'язаних з лікуванням. Всі аналізи даних ґрунтувалися на описових підсумках та переліках пацієнтів. Оцінка безпеки базувалася в основному на частоті побічних явищ та лабораторних відхилень. Також враховувалися інші дані щодо безпеки (наприклад, показники життєво важливих функцій та електрокардіограма). Фармакокінетичні параметри, такі як Стах, Стін та AUC, розраховувалися на основі профілів "концентрація-час" у сироватці крові з використанням неконцентраційних методів аналізу.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього було залучено 6 пацієнтів, які завершили лікування згідно з протоколом. Середній вік пацієнтів становив 62.0 роки (від 41 до 69 років). Двоє пацієнтів були чоловіками, а четверо — жінками. Усі пацієнти були азіатами японської національності. Середня вага становила 55.75 кг (від 48.4 до 78.6 кг), середній ІМТ — 24.584 кг/м <sup>2</sup> (від 20.18 до 29.91 кг/м <sup>2</sup> ), а середня площа поверхні тіла — 1.522 м <sup>2</sup> (від 1.41 до 1.87 м <sup>2</sup> ). Базовий стан за шкалою ECOG становив 0 у всіх 6 пацієнтів. У всіх 6 пацієнтів основний діагноз був фолікулярна лімфома. Серед них двоє пацієнтів були знову діагностовані, а четверо мали рецидив фолікулярної лімфому після однієї або двох попередніх ліній терапії та/або радіотерапії. За стадією при первинному діагнозі (за системою стадіювання Ann Arbor), 3 пацієнти були на стадії I, 2 пацієнти на стадії II та 1 пацієнт на стадії III.
20. Результати ефективності	У всіх пацієнтів було зафіксовано зменшення пухлини без ознак прогресування захворювання. Крім того, жоден пацієнт не припинив лікування в рамках дослідження через прогресування захворювання, згідно зі звітом дослідника.
21. Результати безпеки	- Дані щодо безпеки від 6 пацієнтів свідчать про те, що введення GP2013 один раз на тиждень протягом 8 разів було безпечним і добре переносилося пацієнтами з CD20-позитивною фолікулярною лімфомою з низьким рівнем пухлинного навантаження. - Жоден пацієнт не помер під час дослідження. - Жоден пацієнт не відчув серйозних побічних явищ. - Жоден пацієнт не припинив лікування в рамках дослідження через побічні ефекти (ПЕ). - Загалом у 5 пацієнтів було зареєстровано хоча б одне побічне явище, але побічні явища третього або четвертого ступеня в цьому дослідженні не спостерігалися. - Відсутні клінічно значущі відхилення у гематологічних, біохімічних або ЕКГ параметрах.

22. Висновок (заключення)	<p>Щотижневе введення GP2013 протягом 8 разів було безпечним і добре переносилося японськими пацієнтами з CD20-позитивною неходжкінською лімфомаю з низьким рівнем пухлинного навантаження.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Фармакокінетичний профіль був подібним до тих, що зазначені в японському інструкції для препарату Rituxan®.</li><li>- Профіль безпеки був схожий з профілем Rituxan®. Ніяких нових несподіваних питань щодо безпеки, відмінних від тих, що спостерігалися у Rituxan®, у дослідженні не виникло.</li><li>- У всіх пацієнтів у цьому дослідженні було зафіксовано зменшення пухлини без ознак підозри на прогресування захворювання.</li></ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) Корновська А.В.</p> <p>(П. І. Б.)</p> 

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

**ЗВІТ №2**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>РИКСАТОН 10 МГ/МЛ</b>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенану (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серій); Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія (повний цикл виробництва); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, вул. Веровикова 57, Любляна 1000, Словенія (виробництво in bulk); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Колодворска Сеста 27, Менгеш, 1234, Словенія (контроль серій); Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серій); Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серій)</i>
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване дослідження для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та ефективності GP2013 і ритуксимабу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, резистентним або непереносимим до стандартних БПРП (базисні протиревматичні препарати) та однієї або до трьох анти-ТНФ терапій. GP13-201 (Частина 1)</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза II</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший пацієнт залучений: 14 грудня 2010 року Останній пацієнт завершив: 10 квітня 2014 року (останній пацієнт на останньому візиті у Частині I дослідження)</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Загалом залучено 45 центрів у 12 країнах: Аргентина (2), Австрія (2), Бельгія (1), Бразилія (6), Естонія (1), Франція (3), Німеччина (11), Індія (6), Італія (2), Румунія (4), Іспанія (5) та Туреччина (2).</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>У Частині I дослідження планувалось рандомізувати приблизно 164 пацієнтів у співвідношенні 1:1 (GP2013: MabThera®). Загалом було рандомізовано 173 пацієнти, з яких 86 отримали GP2013 і 87 отримали MabThera®. Більшість рандомізованих пацієнтів (82,1%) завершили Частина I дослідження до 52-х тижнів.</i>

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Є дві частини дослідження. Пацієнти в Частині I дослідження були рандомізовані на групи, які отримували або GP2013, або MabThera® (оригінальний ритуксимаб, затверджений в Європейському Союзі). Пацієнти в Частині II дослідження рандомізовані на групи, які отримували або GP2013, або Rituxan® (оригінальний ритуксимаб, ліцензований у Сполучених Штатах). Частина I дослідження завершена, і її результати представлені в цьому Клінічному Звіті про Дослідження (CSR). Частина II дослідження триває, і її результати будуть представлені в окремій звітності про клінічне дослідження.</p> <p>Первинна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Первинною метою Частини I дослідження було оцінити біоеквівалентність між GP2013 і MabThera® у комбінації з метотрексатом (MTX) у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом, які не відповіли адекватно або виявили непереносимість до БПРП, включаючи метотрексат, і одну або до трьох анти-ТНФ терапій. Біоеквівалентність визначається як AUC(0-inf) концентрацій препарату в сироватці, які є порівнянними, тобто 90% довірчий інтервал (CI) для відношення середніх геометричних значень (GP2013/MabThera®) повинен знаходитися в межах стандартних лімітів біоеквівалентності від 0,8 до 1,25.</li> </ul> <p>Вторинні цілі</p> <p>Ключові вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити біоеквівалентність шляхом порівняння максимальної концентрації препарату в крові після першої інфузії GP2013 або MabThera® (C<sub>max</sub> після першої інфузії), тобто 90% довірчий інтервал (CI) для відношення середніх геометричних значень (GP2013/MabThera®), оцінених на основі некомпартментного аналізу, повинен бути в межах стандартних лімітів біоеквівалентності 0.8 до 1.25.</li> <li>- Оцінити еквівалентність у виснаженні периферичних В-клітин у відповідь на GP2013 або MabThera®, визначену як "площа під кривою ефект-час" (AUECs) процентної зміни кількості В-клітин у крові щодо вихідного рівня до другої інфузії (тобто, до Дня 15), повинна бути порівнянною, тобто 95% CI для відношення середніх геометричних значень (GP2013/MabThera®) повинна знаходитися в межах заздалегідь визначених лімітів еквівалентності від 0.8 до 1.25.</li> <li>- Оцінити не менш ефективність GP2013 порівняно з MabThera® щодо зміни від вихідного рівня у DAS28 на 24 тижні. Середня різниця та 95% CI для середньої різниці між GP2013 та MabThera® були розраховані. Верхня межа довірчого інтервалу повинна бути меншою або рівною межі не меншої ефективності у 0.6 для підтвердження не меншості.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це 52-тижневе багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, розроблене для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та ефективності GP2013 та комерційних препаратів порівняння MabThera® (затверджений в ЄС) або Rituxan® (ліцензований у США) у пацієнтів з ревматоїдним артритом, резистентним або непереносимим до стандартних базисних протиревматичних препаратів (DMARDs) та однієї або до трьох анти-ТНФ терапій. Порівняння GP2013 з MabThera® проводилося у Частині I дослідження, а методологія та результати надані в цьому звіті.</p>

	<p>Дизайн Частини I дослідження: Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на групи, які отримували GP2013 або MabThera®. Пацієнти отримували внутрішньовенну інфузію 1000 мг GP2013 або MabThera® двічі з проміжком у два тижні.</p> <p>Пацієнти отримували перший курс лікування (інфузія препарату на двох окремих сесіях з проміжком у два тижні) і спостерігалися протягом 52 тижнів. Після 24-го тижня респондери (визначені як пацієнти, які мали зниження DAS28, виміряне за допомогою ШОЕ або CRP, більше ніж на 1,2 від вихідного рівня) могли бути повторно лікувані досліджуваним препаратом на розсуд дослідника, якщо у них залишалося принаймні залишкове активне захворювання (<math>DAS28 \geq 2,6</math>). Пацієнти, які отримували другий курс лікування (інфузія препарату на двох окремих сесіях з проміжком у два тижні), проходили оцінки до 26 тижнів після першої інфузії другого курсу досліджуваного препарату.</p>									
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідженні брали участь чоловіки та жінки віком від 18 років з діагнозом ревматоїдного артриту (РА) тривалістю щонайменше 6 місяців відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR) 1987 року. Пацієнти мали бути серопозитивними на ревматоїдний фактор (RF) та/або антитіла до анти-CCP, мати недостатню відповідь або непереносимість не біологічних базисних протиревматичних препаратів (DMARDs) та однієї або до трьох антагоністів TNF, і приймати метотрексат у дозі від 7.5 мг до максимум 25 мг на тиждень протягом щонайменше 4 місяців зі стабільною дозою протягом 4 тижнів до рандомізації.</p>									
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Дві ампули по 500 мг (1000 мг активної речовини) були розведені в розчині 0.9% NaCl, що дало кінцеву концентрацію 2 мг/мл досліджуваного препарату для внутрішньовенної інфузії. Всі тестові матеріали були надані Управлінням постачання лікарських засобів Novartis.</p> <table border="1" data-bbox="459 1339 1252 1821"> <thead> <tr> <th>Препарат та сила дії</th> <th>Контрольний номер</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GP2013 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання</td> <td>7008105</td> <td>30190874, 30272922, 30512121, 30709876</td> </tr> <tr> <td>MabThera® 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання</td> <td>8005418</td> <td>H0083B01, H0105B01, H0559B01, H0503B01</td> </tr> </tbody> </table>	Препарат та сила дії	Контрольний номер	Номер партії	GP2013 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання	7008105	30190874, 30272922, 30512121, 30709876	MabThera® 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання	8005418	H0083B01, H0105B01, H0559B01, H0503B01
Препарат та сила дії	Контрольний номер	Номер партії								
GP2013 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання	7008105	30190874, 30272922, 30512121, 30709876								
MabThera® 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання	8005418	H0083B01, H0105B01, H0559B01, H0503B01								
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Див. п. 13</p>									
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовано</p>									
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Оцінки фармакокінетики (PK), фармакодинаміки (PD) і імуногенності;</p>									

	<p>Фармакокінетика (PK): концентрації GP2013 та MabThera® оцінювалися в сироватці крові. Для визначення концентрації ритуксимабу в сироватці після лікування GP2013 та MabThera® використовували валідований конкурентний імуоферментний аналіз (ELISA). Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) становить 0.8 мкг/мл.</p> <p>Фармакодинаміка (PD): рівні периферичних В-клітин CD19+ визначалися за допомогою сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS).</p> <p>Імуногенність: концентрації антитіл проти препарату (ADA) оцінювалися в сироватці крові. Для визначення концентрації ADA в сироватці після лікування GP2013 та MabThera® використовували валідований формат ELISA з афінним захопленням та елюцією (ACE). Чутливість тесту становить 222 нг/мл.</p> <p>Ефективність: Основною оцінкою ефективності був індекс активності захворювання DAS28. Бал розраховувався за формулою, яка включала кількість болючих і набряклих суглобів (з 28 можливих), швидкість осідання еритроцитів (ESR) або рівень С-реактивного білка (CRP), а також загальну оцінку здоров'я пацієнта (на основі 100 мм візуальної аналогової шкали (VAS)).</p> <p>Інші оцінки ефективності включали клінічну відповідь відповідно до критеріїв ACR; 68-суглобову кількість болючих суглобів та 66-суглобову кількість набряклих суглобів; критерії відповіді EULAR за допомогою DAS28; індекси активності захворювання SDAI та CDAI; оцінку болю при ревматоїдному артриті пацієнтом (на основі 100 мм візуальної аналогової шкали (VAS)); загальну оцінку активності захворювання пацієнтом (на основі 100 мм VAS); загальну оцінку активності захворювання лікарем (на основі 100 мм VAS); рівні ревматоїдного фактора (RF); антитіла до анти-CCP; рівень С-реактивного білка (CRP) та швидкість осідання еритроцитів (ESR).</p> <p>Оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, включали "Індекс інвалідності під час щоденної активності" (HAQ-DI©) та шкалу оцінки втомлюваності при хронічних захворюваннях (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale, FACIT-Fatigue©).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінки безпеки включали збір усіх небажаних явищ (AEs), серйозних небажаних явищ (SAEs) з їхньою важкістю та зв'язком з досліджуваним препаратом, а також вагітності. Вони включали регулярний моніторинг гематологічних показників, біохімії крові та сечі, виконуваний у дослідницькому центрі/центральної лабораторії, та регулярні оцінки життєвих показників, фізичного стану та маси тіла. Крім того, оцінювалися реакції, пов'язані з інфузією (IRR).</p>
18. Статистичні методи	<p>У Частині I дослідження було проведено два аналізи: один після 24 тижнів і один після завершення оцінок на 52 тижні, включаючи 26-тижневе спостереження за безпекою.</p> <p>Аналіз первинної змінної: Основною фармакокінетичною змінною була AUC(0-inf), тобто площа під кривою фармакокінетичного профілю в сироватці крові, що розрахована на основі даних з усього першого курсу лікування тривалістю 24 тижні. Концентрації виражалися в масово-об'ємних одиницях (µг/мл). AUC(0-inf) визначалася некомпартментним методом за допомогою програми WinNonlin®, застосовуючи трапецієподібне правило "лінійний підхід/логарифмічне зниження". Після</p>

	<p>цього площі під кривою (AUC) була екстрапольована: <math>AUC(0-inf) = AUC(0-last) + C_{last} / \lambda_z</math>, де <math>C_{last}</math> – остання спостережувана не нульова концентрація, а <math>\lambda_z</math> – постійна швидкості кінцевої елімінації. Основна оцінка біоеквівалентності між GP2013 та MabThera® у комбінації з метотрексатом (MTX) у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом базувалася на 90% довірчому інтервалі (CI) для відношення середніх геометричних значень <math>AUC(0-inf)</math> (GP2013/MabThera®). CI мали бути в межах стандартних лімітів еквівалентності від 0,8 до 1,25 для підтвердження біоеквівалентності. Довірчі інтервали для різниці між двома продуктами на трансформованій шкалі були отримані з моделі аналізу коваріації (ANCOVA), після чого були зворотно трансформовані (експоненційна база <math>e</math>) для отримання CI для відношення на оригінальній шкалі. Група лікування була єдиним фактором, включеним у модель, з гендером як коваріатою. Для аналізу ANCOVA не було додано термін взаємодії.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Базові демографічні та фонові характеристики були порівнянними для груп лікування GP2013 та MabThera® і відповідали цільовій популяції дослідження. Не було суттєвих відмінностей між групами лікування щодо віку, статі, раси, ваги або індексу маси тіла. Більшість пацієнтів були жінками (86,1%) і кавказцями (80,9%). Середній вік усіх пацієнтів становив 53,7 роки, і 20,8% пацієнтів були віком <math>\geq 65</math> років.</p> <p>Загалом, середня тривалість ревматоїдного артриту (РА) для всіх пацієнтів становила 10,07 років (діапазон: від 1,0 до 34,0 років). Всі пацієнти раніше отримували лікування базисними протиревматичними препаратами (DMARDs) та однією або до трьох анти-TNF терапіями відповідно до критеріїв включення протоколу. Більшість пацієнтів отримували 1 анти-TNF терапію (82,1%), тоді як 17,9% отримували 2 або 3 анти-TNF терапії, без суттєвих відмінностей між групами лікування. Більшість пацієнтів (93%) на початку дослідження мали функціональний статус за ACR 1991 класу II або III.</p> <p>Середні значення індексу DAS28 (CRP) на початку дослідження становили 5.81 (SD=0.916) у групі GP2013 і 5.85 (SD=0.880) у групі MabThera®. Пропорції пацієнтів з позитивним анти-CCP та/або ревматоїдним фактором (RF) були подібними, приблизно 98% в обох групах лікування. Середні дози стероїдів і метотрексату (MTX), які приймали пацієнти на початку дослідження, були практично ідентичними між групами лікування.</p> <p>Більшість пацієнтів (78%) мали хоча б одне медичне захворювання або стан на початку дослідження, причому судинні захворювання були найпоширенішими супутніми захворюваннями (38,7% усіх пацієнтів).</p> <p>Найчастіше повідомленими попередніми ліками, пов'язаними з РА (виключаючи анти-TNFs), були селективні імуносупресанти (23,1%) та глюкокортикоїди (19,1%). Етанерцепт був найчастіше використовуваним (34,1%) попереднім інгібітором TNF-<math>\alpha</math>, за ним слідували адалімумаб (23,1%) та інфліксимаб (15,6%).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати фармакокінетики: Дослідження досягло основної мети: біоеквівалентність була продемонстрована для фармакокінетичного параметра <math>AUC(0-inf)</math>, оскільки 90% довірчий інтервал (CI) для співвідношення середніх</p>

геометричних значень (GP2013/MabThera®) був у межах стандартних лімітів біоеквівалентності (0.8, 1.25).

Критерій біоеквівалентності ключового вторинного фармакокінетичного параметра  $C_{max}$  після першої інфузії ( $C_{max1}$ ) не був досягнутий: верхня межа 90% CI (1.26) була трохи вище верхньої межі стандартного ліміту біоеквівалентності (1.25). Параметр  $C_{max}$  після другої інфузії ( $C_{max2}$ ) повністю відповідав лімітам біоеквівалентності (0.8 до 1.25). Це було пов'язано з вищою варіабельністю швидкостей та тривалості інфузії при першій інфузії порівняно з другою інфузією.

Інші вторинні параметри фармакокінетики: біоеквівалентність була досягнута для всіх інших вторинних фармакокінетичних параметрів ( $AUC(0-14d)$ ,  $AUC(0-12w)$ , та  $AUC(0-24w)$ ), оскільки 90% CI були в межах стандартних лімітів біоеквівалентності (0.8, 1.25). Медіана  $T_{max}$  після як першої, так і другої інфузії була порівнянною між групами лікування.

#### Результати фармакодинаміки:

Еквівалентність була досягнута для ключового вторинного фармакодинамічного параметра (виснаження периферичних В-клітин, визначеного як площа під кривою ефекту  $AUEC(0-14d)$ ), оскільки 95% CI для порівнянь GP2013 з MabThera® був у межах стандартних лімітів еквівалентності (0.8, 1.25).

У обох групах лікування периферичні В-клітини більшості пацієнтів були повністю виснажені протягом 7 днів після першої інфузії, а рівні В-клітин почали повільно відновлюватися з 12 тижня. Пропорції пацієнтів з рівнями периферичних В-клітин нижче межі кількісного визначення були подібними між двома групами лікування.

#### Результати ефективності:

Основним вторинним показником ефективності була зміна від вихідного рівня DAS28 (CRP) на 24-му тижні. Верхня межа відповідного 95% CI була 0.462, що нижче заздалегідь визначеного ліміту не меншої ефективності 0.6. Таким чином, критерій не меншої ефективності був досягнутий.

Середня зміна від вихідного рівня DAS28 (CRP) між 4-м і 24-м тижнями була додатковим вторинним показником дослідження. Верхня межа відповідного 95% CI була 0.639, що вище заздалегідь визначеного ліміту не меншої ефективності 0.6. Таким чином, критерій не меншої ефективності не був досягнутий.

Рівні відповіді за шкалою ACR20 (CRP) на 24-му тижні становили 71.8% і 72.4% у групах GP2013 та MabThera®, відповідно. Нижня межа 95% CI для різниці в рівнях відповіді становила -14.74%, що нижче заздалегідь визначеного ліміту не меншої ефективності -15.0%, підтверджуючи не меншу ефективність GP2013 порівняно з MabThera® щодо ACR20 (CRP).

Рівень відповіді за шкалою ACR20 (CRP) у групі GP2013 був подібний до рівня відповіді, спостереженого у групі MabThera®, протягом усього періоду 52 тижнів. Числові відмінності були помічені для ACR50 та ACR70, які були більш виражені між 8-м і 16-м тижнями.

Відповідь ACR-N (CRP) була подібною в обох групах лікування з порівнянними середніми значеннями ACR-N (CRP) як на 24-му тижні, так і на 52-му тижні. Всі компоненти ACR знизилися після вихідного рівня в обох групах лікування. Пропорція пацієнтів з помірною відповіддю

	<p><i>EULAR була порівнянною для обох груп лікування, за винятком 12-го тижня (відповідь була нижчою у групі GP2013 (74.1%) порівняно з MabThera® (84.4%)) і 38-го тижня (відповідь була вищою у групі GP2013 (83.8%) порівняно з MabThera® (73.9%)). Пропорція пацієнтів з помірною або високою активністю захворювання відповідно до DAS28 (CRP) та CDAI/SDAI зменшувалася з часом після вихідного рівня в обох групах лікування. Медіана (%) зміни від вихідного рівня в HAQ-DI та FACIT-Fatigue показали покращення стану ревматоїдного артриту в обох групах. Пропорція пацієнтів з позитивним ревматоїдним фактором (RF) та анти-CCP була нижчою на 24-му та 52-му тижнях порівняно з вихідним рівнем в обох групах.</i></p> <p><i>На завершення, незважаючи на те, що не менш ефективність не була показана для одного з вторинних показників ефективності (середня зміна від вихідного рівня DAS28 (CRP)), не менш ефективність була продемонстрована для ключового вторинного показника ефективності (зміна від вихідного рівня DAS28 (CRP) на 24-му тижні) і також для інших вторинних показників ефективності, де проводилося тестування на не менш ефективність (ACR20 на 24-му тижні). Схожість також підтверджувалася результатами ряду інших вторинних аналізів ефективності.</i></p>
21. Результати безпеки	<p><i>Результати безпеки:</i></p> <p><i>Небажані явища (AEs):</i></p> <p><i>Загальна частота пацієнтів, які зазнали небажаних явищ, була порівнянною для двох груп лікування (GP2013: 56 пацієнтів, 65.1% проти MabThera®: 57 пацієнтів, 65.5%). Найбільш часто ураженою первинною системою органів класу (SOC) були інфекції та інвазії (33.5% в цілому). Двома іншими найчастіше ураженими первинними SOC були захворювання опорно-рухової системи та сполучної тканини (17.3% в цілому) та шлунково-кишкові розлади (16.2% в цілому). Найбільш поширеними небажаними явищами загалом були інфекція сечовивідних шляхів, назофарингіт, (погіршення) ревматоїдного артриту, гіпертонія, інфекція верхніх дихальних шляхів та бронхіт.</i></p> <p><i>Загальна частота небажаних явищ особливого інтересу була порівнянною для двох груп лікування (24.4% проти 25.3%). Два найбільш поширені небажані явища особливого інтересу були (погіршення) ревматоїдного артриту (GP2013: 4 пацієнти, 4.7%; MabThera®: 5 пацієнтів, 5.7%) та гіпертонія (GP2013: 3 пацієнти, 3.5%; MabThera®: 5 пацієнтів, 5.7%).</i></p> <p><i>Більше небажаних явищ, що призводили до коригування дози або переривання лікування, було зафіксовано під час першої інфузії першого курсу лікування, ніж під час другої інфузії першого курсу лікування (всього 13 (7.5%) пацієнтів і 19 подій проти 3 (1.8%) пацієнтів і 4 події, відповідно) у обох групах лікування. Також більше таких подій було зареєстровано під час першого курсу лікування (14 з 173 пацієнтів; 8.1%), ніж під час другого курсу лікування (6 з 119 повторно лікуваних пацієнтів; 5.0%).</i></p> <p><i>У цілому, на основі небажаних явищ, повідомлення про потенційні ризики, пов'язані з препаратом та класом, були порівнянними між групами лікування.</i></p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Дослідження продемонструвало біоеквівалентність фармакокінетичних параметрів між пропонованим біосиміляром ритуксимабу, GP2013, і оригінальним ритуксимабом, MabThera®.</i></p>

	<p>Також було показано, що GP2013 має подібні фармакодинамічні, ефективні та безпечні профілі, як і MabThera®<sup>®</sup>, у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> (підпис) Корновська А.В.  (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 №3**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>РИКСАТОН 10 МГ/МЛ</b>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серій); Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія (повний цикл виробництва); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, вул. Веровикова 57, Любляна 1000, Словенія (виробництво in bulk); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Колодворска Сеста 27, Менгеш, 1234, Словенія (контроль серій); Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серій); Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серій)</i>
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване дослідження для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та ефективності GP2013 і ритуксимабу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, резистентним або непереносимим до стандартних БПРП (базисні протиревматичні препарати) та однієї або до трьох анти-ТНФ терапій. GP13-201 (Частина 2)</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза II</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший пацієнт залучений: 28 червня 2013 року (перший пацієнт на першому візиті в Частині II дослідження) Останній пацієнт завершив: 19 січня 2016 року (останній пацієнт на останньому візиті на 24 тижні в Частині II дослідження).</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Загалом було залучено 67 центрів у 15 країнах: Аргентина (4), Австрія (2), Бельгія (1), Бразилія (7), Естонія (1), Франція (3), Німеччина (13), Угорщина (2), Індія (6), Італія (2), Румунія (4), Росія (4), Іспанія (6), Туреччина (3) та США (9).</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>У Частині II дослідження планувалося рандомізувати приблизно 124 пацієнтів у співвідношенні 1:2 (GP2013: Rituxan). Загалом у Частині II дослідження рандомізовано 139 пацієнтів. Пацієнти в групі GP2013 були</i>

	<p>об'єднані з учасників як Частини I дослідження (n=86), так і Частини II дослідження (n=47), тоді як пацієнти у групі Rituxan були залучені лише у Частині II дослідження (n=92). Всі пацієнти в аналізі повного набору (FAS) отримали досліджуваний препарат принаймні один раз і, відповідно, включені також у набір для аналізу безпеки. Пацієнти з основними відхиленнями від протоколу були виключені з наборів аналізу фармакокінетики (PK) або пер-протоколу (PP).</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Пацієнти в Частині II дослідження рандомізовані на групи, які отримували або GP2013, або Rituxan® (оригінальний ритуксимаб, ліцензований у Сполучених Штатах).</p> <p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Основною метою Частини II дослідження було оцінити фармакокінетичну (PK) біоеквівалентність між GP2013 і Rituxan у комбінації з метотрексатом (MTX) у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом, які не відповіли адекватно або виявили непереносимість до базисних протиревматичних препаратів (DMARDs), включаючи MTX, та однієї або до трьох анти-TNF (анти-туморнекротичний фактор) терапій. Також оцінювалася біоеквівалентність між MabThera і Rituxan. Біоеквівалентність визначається як AUC<sub>0-inf</sub> концентрацій препаратів у сироватці крові, які є порівнянними, тобто 90% довірчий інтервал (CI) для відношення середніх геометричних значень (GP2013/Rituxan) повинен бути в межах стандартних лімітів біоеквівалентності від 0.8 до 1.25.</li> </ul> <p>Вторинні цілі</p> <p>Ключові вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити біоеквівалентність шляхом порівняння максимальної концентрації препарату в крові після першої інфузії GP2013 або Rituxan (C<sub>max</sub> після першої інфузії), тобто 90% довірчий інтервал для відношення середніх геометричних значень (GP2013/Rituxan), оцінених на основі некомпартментного аналізу, повинен бути в межах стандартних лімітів біоеквівалентності 0.8 до 1.25.</li> <li>- Оцінити еквівалентність у виснаженні периферичних В-клітин у відповідь на GP2013 або Rituxan, визначену як "площа під кривою ефект-час" (AUECs) процентної зміни кількості В-клітин у крові щодо вихідного рівня до другої інфузії (тобто, до Дня 15), повинна бути порівнянною, тобто 95% довірчий інтервал для відношення середніх геометричних значень (GP2013/Rituxan) повинен знаходитися в межах заздалегідь визначених лімітів еквівалентності від 0.8 до 1.25.</li> <li>- Оцінити не менш ефективність GP2013 порівняно з Rituxan щодо зміни від вихідного рівня у DAS28 на 24-му тижні. Середня різниця та 95% довірчий інтервал (CI) для середньої різниці між GP2013 та Rituxan були розраховані. Верхня межа довірчого інтервалу повинна бути меншою або рівною межі не меншої ефективності 0.6 для підтвердження не менш ефективності.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це 52-тижневе багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, розроблене для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та ефективності GP2013 та комерційних препаратів порівняння MabThera (затверджений в ЄС) або Rituxan (ліцензований у США) у пацієнтів з ревматоїдним артритом, резистентним або непереносимим до стандартних базисних протиревматичних препаратів (DMARDs) та однієї або до трьох анти-TNF терапій. Порівняння GP2013 з Rituxan проводиться у Частині II дослідження. Цей звіт про клінічне дослідження (CSR) містить</p>

	<p>результати 24-тижневого аналізу Частини II дослідження. Цей аналіз було проведено після того, як усі пацієнти, залучені до Частини II дослідження, завершили візит на 24-му тижні або передчасно припинили участь. Усі дані з фармакокінетики/фармакодинаміки та ефективності, доступні до 24-го тижня, і всі дані з безпеки, доступні на момент зрізу даних 19 січня 2016 року (останній візит останнього пацієнта для аналізу на 24-му тижні), були проаналізовані.</p> <p>Дизайн Частини II дослідження: Пацієнти рандомізовані (1:2) для отримання першого курсу досліджуваного препарату (внутрішньовенна інфузія 1000 мг GP2013 або Rituxan двічі з проміжком в два тижні). Пацієнти отримали свій перший курс лікування (інфузія досліджуваного препарату двічі з проміжком у два тижні) і будуть спостерігатися протягом 52 тижнів. Після 24-го тижня респондери (визначені як пацієнти, у яких зниження DAS28 (визначеного за допомогою ШОЕ або CRP) становить більше 1.2 від вихідного рівня) можуть бути повторно лікувані досліджуваним препаратом між 24-им і 52-им тижнями на розсуд дослідника, якщо у них зберігається щонайменше залишкова активність захворювання (<math>DAS28 \geq 2.6</math>). Пацієнти будуть повторно лікуватися за тим самим курсом, як і під час першого курсу (внутрішньовенна інфузія 1000 мг GP2013 або 1000 мг Rituxan двічі з проміжком у два тижні). Для пацієнтів, які отримали другий курс досліджуваного лікування крім регулярних візитів до 52-го тижня, остаточна оцінка безпеки, ефективності та фармакодинаміки буде проведена через 26 тижнів після першої інфузії другого курсу досліджуваного лікування.</p>									
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідженні брали участь чоловіки та жінки віком від 18 років з діагнозом ревматоїдного артриту (РА), встановленим щонайменше 6 місяців тому відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR) 1987 року. Пацієнти мали бути серопозитивними на ревматоїдний фактор (RF) та/або антитіла до анти-CCP, мати недостатню відповідь або непереносимість до не біологічних базисних протиревматичних препаратів (DMARDs) та однієї або до трьох антагоністів TNF, і приймати метотрексат (MTX) у дозі від 7.5 мг до максимум 25 мг на тиждень протягом щонайменше 4 місяців зі стабільною дозою протягом 4 тижнів до рандомізації.</p>									
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Дві ампули по 500 мг (1000 мг активної речовини) були розведені в розчині 0.9% NaCl, що дало кінцеву концентрацію 2 мг/мл досліджуваного препарату для внутрішньовенної інфузії.</p> <table border="1" data-bbox="432 1675 1225 2157"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 1675 699 1753">Препарат та сила дії</th> <th data-bbox="699 1675 962 1753">Контрольний номер</th> <th data-bbox="962 1675 1225 1753">Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 1753 699 2045">GP2013 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання</td> <td data-bbox="699 1753 962 2045">7008105</td> <td data-bbox="962 1753 1225 2045">30190874, 30272922, 30512121, 30709876, 30742846, 30773812, 30795803, 30950209</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 2045 699 2157">MabThera 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах</td> <td data-bbox="699 2045 962 2157">8005418</td> <td data-bbox="962 2045 1225 2157">H0083B01, H0105B01, H0559B01,</td> </tr> </tbody> </table>	Препарат та сила дії	Контрольний номер	Номер партії	GP2013 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання	7008105	30190874, 30272922, 30512121, 30709876, 30742846, 30773812, 30795803, 30950209	MabThera 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах	8005418	H0083B01, H0105B01, H0559B01,
Препарат та сила дії	Контрольний номер	Номер партії								
GP2013 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання	7008105	30190874, 30272922, 30512121, 30709876, 30742846, 30773812, 30795803, 30950209								
MabThera 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах	8005418	H0083B01, H0105B01, H0559B01,								

	для одноразового використання		H0503B01	
	Rituxan 10 мг/мл у 500 мг (50 мл) флаконах для одноразового використання	8005996	498300, 616369, 632462, 648245	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Див. п.13			
15. Супутня терапія	Не застосовано			
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінки фармакокінетики (PK), фармакодинаміки (PD) та імуногенності:</p> <p><i>Фармакокінетика (PK):</i> Концентрації GP2013 і Rituxan оцінювалися в сироватці крові. Для визначення концентрації ритуксимабу в сироватці крові після лікування GP2013 і Rituxan використовувався валідований конкурентний імуноферментний аналіз (ELISA). Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) становить 0.8 мкг/мл.</p> <p><i>Фармакодинаміка (PD):</i> Рівні периферичних В-клітин CD19+ визначалися методом сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS). LLOQ цього аналізу становить 3 клітини/мкл.</p> <p><i>Імуногенність:</i> Концентрації антитіл проти препарату (ADA) оцінювалися в сироватці крові. Валідований формат ELISA з афінним захопленням та елюцією (ACE) використовувався для визначення концентрації ADA у сироватці після лікування GP2013 і Rituxan. LLOQ цього аналізу становить 125 нг/мл. Крім того, нейтралізуюча здатність позитивних зразків підтверджували за допомогою клітинного аналізу на нейтралізуючі антитіла (NAb). Чутливість тесту на NAb становить 1496.3 нг/мл.</p> <p><i>Ефективність:</i> Основною оцінкою ефективності був індекс активності захворювання DAS28. Бал розраховувався за формулою, яка включала кількість болючих і набряклих суглобів (з 28 можливих), швидкість осідання еритроцитів (ESR) або рівень С-реактивного білка (CRP), а також загальну оцінку активності захворювання пацієнтом (на основі 100 мм візуальної аналогової шкали (VAS)).</p> <p><i>Інші оцінки ефективності</i> включали клінічну відповідь відповідно до критеріїв ACR (ACR20, ACR50, ACR70 та ACR-N); 68-суглобову кількість болючих суглобів та 66-суглобову кількість набряклих суглобів; критерії відповіді EULAR за допомогою DAS28; індекси активності захворювання SDAI та CDAI; оцінку болю при ревматоїдному артриті пацієнтом (на основі 100 мм VAS); загальну оцінку активності захворювання пацієнтом (на основі 100 мм VAS); загальну оцінку активності захворювання лікарем (на основі 100 мм VAS); рівні ревматоїдного фактора (RF); антитіла до анти-CCP; рівень С-реактивного білка (CRP) та швидкість осідання еритроцитів (ESR).</p>			

	<p>Оцінки якості життя, пов'язані зі здоров'ям, включали Оціночний опитувальник інвалідності під час щоденної активності (HAQ-DI<sup>©</sup>) та шкалу оцінки втомлюваності при хронічних захворюваннях (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, FACIT-Fatigue<sup>©</sup>).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінки безпеки включали збір усіх небажаних явищ (AEs), серйозних небажаних явищ (SAEs) з їх важкістю та зв'язком з досліджуваним препаратом, а також вагітності. Вони включали регулярний моніторинг гематологічних показників, біохімії крові та аналізу сечі, виконуваний у дослідницькому центрі/центральної лабораторії, а також регулярні оцінки життєвих показників, фізичного стану та маси тіла. Крім того, оцінювалися реакції, пов'язані з інфузією (IRR).</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз був проведений після того, як усі пацієнти, залучені в Частині II дослідження, завершили візит на 24-му тижні або передчасно припинили участь у дослідженні.</p> <p>Аналіз основної змінної: Основною фармакокінетичною змінною була AUCO-inf, тобто площа під фармакокінетичним профілем у сироватці крові, отримана на основі даних з усього першого курсу лікування тривалістю 24 тижні. Концентрації виражалися в масово-об'ємних одиницях (мкг/мл). AUCO-inf визначалася некомпартментним методом з використанням WinNonlin<sup>®</sup> і застосуванням трапецієподібного правила "лінійний підхід/логарифмічне зниження". Після цього площа під кривою (AUC) була екстрапольована: <math>AUCO-inf = AUCO-last + C_{last}/\lambda_z</math>, де <math>C_{last}</math> - остання спостережувана не нульова концентрація, а <math>\lambda_z</math> - константа швидкості кінцевої елімінації. Основна оцінка біоеквівалентності між GP2013 та Rituxan/MabThera у комбінації з МТХ у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом базувалася на 90% довірчому інтервалі (CI) для відношення середніх геометричних значень AUCO-inf (GP2013/Rituxan та Rituxan/MabThera). CI мали бути в межах стандартних лімітів еквівалентності від 0.8 до 1.25 для підтвердження біоеквівалентності. Довірчі інтервали для різниці між двома продуктами на трансформованій шкалі були отримані з моделі аналізу варіації (ANOVA), після чого були зворотно трансформовані (експоненційна база e) для отримання CI для відношення на оригінальній шкалі.</p> <p>Аналіз ключових вторинних змінних: Ключовими вторинними змінними були Стах після першої інфузії (Стах1) GP2013 та концентрації MabThera/Rituxan, визначені з використанням некомпартментного методу, виснаження периферичних В-клітин CD20+ (клітини/мкл) та зміна від вихідного рівня в DAS28 на 24-му тижні. Аналіз Стах1 проводився у той самий спосіб, що й AUCO-inf. Для оцінки біоеквівалентності GP2013 і Rituxan/MabThera 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень (GP2013/Rituxan і Rituxan/MabThera) Стах1 повинні були знаходитись в межах стандартних лімітів еквівалентності 0.8-1.25. Така сама статистична модель (ANOVA), як і для аналізу основної фармакокінетичної змінної, використовувалася для аналізу Стах1 на підмножині набору аналізу фармакокінетики (PAS+A). Виснаження периферичних В-клітин CD20+ вимірювалося як площа під кривою ефект-час (AUEC0-14 днів) процентної зміни кількості В-клітин відносно вихідного рівня до другої інфузії (тобто, до 15-го дня), отримана за допомогою лінійного трапецієподібного правила. Аналіз виснаження базувався на наборі аналізу фармакокінетики (PAS+A). Для порівняння виснаження периферичних В-клітин крові у відповідь на GP2013 або Rituxan/MabThera, 95% довірчий інтервал для співвідношення середніх</p>

	<p>геометричних значень (GP2013/Rituxan і GP2013/MabThera) повинен був знаходитись в межах стандартних лімітів еквівалентності 0.8-1.25 для підтвердження порівнянного виснаження периферичних В-клітин.</p> <p>Ключовою вторинною кінцевою точкою ефективності була зміна від вихідного рівня в DAS28 на 24-му тижні (з використанням CRP для розрахунку) і базувалася на наборі аналізу пер-протоколу (PP).</p> <p>Змішана модель для повторних вимірювань використовувалася для оцінки як середньої зміни від вихідного рівня на 24-му тижні, так і середньої зміни між 4 і 24 тижнями. Двосторонні 95% довірчі інтервали (CI) для середньої різниці між GP2013 і Rituxan були отримані та порівняні із заздалегідь визначеним лімітом не меншої ефективності 0.6. Верхня межа довірчого інтервалу повинна була бути рівна або менша ніж 0.6 для підтвердження не меншої ефективності.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Базові демографічні та фонові характеристики були добре збалансовані між групами лікування GP2013 та Rituxan і відображали цільову популяцію дослідження. У групі GP2013 були пацієнти азійської раси (12 (9,0%)), але у групі Rituxan таких пацієнтів не було, оскільки пацієнти у групі GP2013 були об'єднані з Частини I та Частини II дослідження, тоді як пацієнти в групі Rituxan залучалися тільки у Частині II дослідження, і азійські країни не брали участі у Частині II дослідження. У групі Rituxan було більше пацієнтів, раса яких була зазначена як "Інша" дослідником. Ніяких інших суттєвих відмінностей між групами лікування стосовно віку, статі, ваги або індексу маси тіла не було виявлено. Більшість пацієнтів були жінками (84,0%) і кавказцями (83,1%). Середній вік усіх пацієнтів становив 54,6 роки і 22,2% пацієнтів були мі віком <math>\geq 65</math> років.</p> <p>Не було значущих відмінностей між пацієнтами, залученими у Частині I і Частині II дослідження, які б перешкоджали поєднанню пацієнтів GP2013, залучених у двох частинах дослідження. Середня вага пацієнтів у Частині I дослідження була нижчою, ніж у Частині II (72,1 кг проти 78,2 кг). Жодних інших суттєвих відмінностей між частинами дослідження стосовно віку, статі, ваги або індексу маси тіла не було виявлено.</p> <p>Загалом, середня тривалість ревматоїдного артриту для всіх пацієнтів становила 10,74 років (діапазон: від 0,7 до 45,3 років). Всі пацієнти раніше отримували лікування не біологічними DMARDs та однією або до трьох анти-TNF терапіями відповідно до критеріїв включення протоколу. Пропорція пацієнтів, які використовували один не біологічний DMARD, була чисельно вищою у групі Rituxan порівняно з групою GP2013 (50% проти 37,6%), тоді як більше пацієнтів у групі GP2013 використовували 2 не біологічні DMARDs (33,1% проти 23,9%). Всі пацієнти отримували попередні не біологічні DMARDs в обох групах лікування, однак факт, що пацієнти у групі GP2013 отримували більше в середньому, може потенційно призводити до несприятливого зсуву щодо результатів ефективності для групи GP2013, оскільки менша кількість попередніх DMARDs була показана як незалежний предиктор доброї відповіді на лікування ритуксимабом. Не було суттєвих відмінностей у пропорції пацієнтів, які отримували більше ніж одну анти-TNF терапію,</p>

	<p>що також пов'язується з більшим клінічним ефектом лікування ритуксимабом.</p> <p>Активність захворювання на початковому етапі була схожою між групами, що вимірювалось за допомогою функціонального статусу ACR або DAS28. Більшість пацієнтів (95.1%) на початку дослідження мали функціональний статус за ACR 1991 класу II або III. Пропорції пацієнтів з позитивними антитілами до анти-CCP (АСРА) та/або ревматоїдним фактором (RF) були подібними, приблизно 98% в обох групах лікування. Середня доза стероїдів у перерахунку на преднізолон на початковому етапі становила 5 мг/день в кожній групі лікування.</p> <p>Базові характеристики захворювання були подібні між двома частинами дослідження, без клінічно значущих відмінностей, які могли б завадити об'єднанню пацієнтів GP2013, залучених у Частині I і Частині II дослідження. Середня доза стероїдів у перерахунку на преднізолон на початковому етапі становила 5 мг/день в кожній частині дослідження.</p> <p>Більшість пацієнтів (85.8%) мали принаймні одне активне медичне захворювання на початку дослідження, без клінічно значущих відмінностей між групами лікування. Судинні захворювання були найпоширенішими супутніми захворюваннями (47.6% усіх пацієнтів), головним чином через гіпертонію (42.2%).</p> <p>Найбільш часто використовуваними препаратами, пов'язаними з ревматоїдним артритом (виключаючи анти-TNFs), були селективні імуносупресанти (36.4%), аналоги фолієвої кислоти (22.2%), інші імуносупресанти (22.2%) та інші специфічні протиревматичні засоби (22.2%). Адалімумаб був найбільш часто використовуваним (39.6%) попереднім інгібітором TNF-<math>\alpha</math>, за ним слідували етанерцепт (36%) та інфліксімаб (23.6%).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><i>Результати фармакокінетики:</i></p> <p>Основна мета дослідження — продемонструвати фармакокінетичну (PK) біоеквівалентність GP2013 і Rituxan на основі AUC<sub>0-inf</sub> — була досягнута. Середні профілі концентрація-час у сироватці за 24 тижні були майже накладеними, демонструючи, що розподіл та елімінація досліджуваного препарату були подібними між двома групами лікування. Біоеквівалентність була також продемонстрована між Rituxan і MabThera, тим самим створивши "PK-мост" між схваленими в ЄС і ліцензованими в США референтними продуктами.</p> <p>Критерії біоеквівалентності також були досягнуті для порівнянь GP2013 проти Rituxan та MabThera проти Rituxan за ключовим вторинним фармакокінетичним параметром C<sub>max</sub> після першої інфузії (C<sub>max1</sub>). Подібність була також продемонстрована для всіх інших вторинних фармакокінетичних параметрів, включаючи часткові AUC (AUC<sub>0-14d</sub>, AUC<sub>0-12w</sub>, та AUC<sub>0-24w</sub>) і C<sub>max</sub> після другої інфузії (C<sub>max2</sub>). Медіана T<sub>max</sub> після як першої, так і другої інфузії була подібною між групами лікування.</p> <p>На основі результатів фармакокінетики Частини I дослідження та пост-хок ре-аналізу даних Частини I дослідження, фармакокінетична біоеквівалентність також була продемонстрована між GP2013 і MabThera.</p> <p>Таким чином, фармакокінетичну біоеквівалентність було продемонстровано між GP2013 і Rituxan, GP2013 і MabThera, а також</p>

між Rituxan і MabThera, що встановило тристоронню PK-мост зв'язність.

*Результати фармакодинаміки:*

Критерії еквівалентності були досягнуті для основної PD кінцевої точки — виснаження периферичних В-клітин, вираженого як AUEC0-14d, для порівнянь GP2013 проти Rituxan та Rituxan проти MabThera. Профілі часу периферичних В-клітин у крові були майже накладеними.

Для обох груп лікування, периферичні В-клітини більшості пацієнтів були повністю виснажені протягом 7 днів після першої інфузії, а рівні В-клітин почали повільно відновлюватися з 12 тижня. Пропорції пацієнтів з абсолютними периферичними В-клітинами крові нижче LLoQ були подібними між трьома групами лікування.

На основі результатів фармакодинаміки Частини I дослідження та пост-хок ре-аналізу даних Частини I дослідження, PD еквівалентність була продемонстрована між GP2013 і MabThera.

У висновку, PD еквівалентність була продемонстрована між GP2013 і Rituxan, GP2013 і MabThera, а також між Rituxan і MabThera, що встановило тристоронню PD-мост зв'язність.

*Результати ефективності:*

Дослідження досягло своєї основної мети за ефективністю і продемонструвало не менш ефективність GP2013 порівняно з Rituxan стосовно зміни від вихідного рівня в DAS28 (CRP) на 24 тижні.

Середня зміна від вихідного рівня в DAS28 (CRP) між 4 і 24 тижнями була додатковою вторинною кінцевою точкою дослідження. Верхня межа відповідного 95% CI становила 0.397, що нижче заздалегідь визначеного ліміту не меншої ефективності 0.6. Таким чином, критерій не меншої ефективності був досягнутий.

Рівні відповіді за шкалою ACR20 (CRP) на 24-му тижні становили 72.3% у групі GP2013 і 62.5% у групі Rituxan. Нижня межа 95% довірчого інтервалу (CI) для різниці у рівнях відповіді становила -3.54%, що перевищує заздалегідь встановлений ліміт не меншої ефективності в -15%, підтверджуючи не менш ефективність GP2013 порівняно з Rituxan щодо ACR20 (CRP).

Загально для ACR20, ACR50 та ACR70 показники відповіді були подібні між групами лікування.

Не було клінічно значущих відмінностей у ACR-N (CRP) між групами лікування на будь-який момент до 24-го тижня. Дві групи лікування показали подібні середні показники ACR-N (CRP) на 24-му тижні (GP2013: -34.67 проти Rituxan: -26.04).

Усі компоненти ACR знизилися після початкового рівня в обох групах лікування до 24-го тижня без клінічно значущих відмінностей між групами. На 12-му тижні відповідь була нижчою у групі GP2013 (77%) порівняно з групою Rituxan (86.4%), а на 24-му тижні відповідь була вищою у групі GP2013 (87.1%) порівняно з групою Rituxan (79.2%).

Незважаючи на численні відмінності без певної тенденції, загально частка пацієнтів з помірною відповіддю за критеріями EULAR була подібною для двох груп лікування.

	<p>Частка пацієнтів з помірною або високою активністю захворювання відповідно до DAS28 (CRP) та CDAI/SDAI знижувалася з часом після початкового рівня для обох груп лікування без значущих відмінностей між групами лікування.</p> <p>Середня (%) зміна від початкового рівня у HAQ-DI<sup>©</sup> та FACIT-Fatigue показала поліпшення стану РА для обох груп, без значущих відмінностей між групами лікування.</p> <p>Частка пацієнтів з позитивними РФ та анти-CCP була нижчою на 24-му тижні порівняно з початковим рівнем в обох групах без значущих відмінностей між групами лікування.</p> <p>Таким чином, було показано, що GP2013 подібний до Rituxan за ефективністю у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом.</p>
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища (AEs):</p> <p>Загальна кількість пацієнтів, які зазнали небажаних явищ до 24-го тижня, була подібною для двох груп лікування (GP2013: 80 пацієнтів, 60.2% проти Rituxan: 50 пацієнтів, 54.3%). Найчастішими первинними класами системи органів були інфекції та інвазії (25.6% GP2013 проти 22.8% Rituxan). Наступними двома за частотою первинними класами системи органів були захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини (14.3% GP2013 проти 13.0% Rituxan) та шлунково-кишкові розлади (11.3% GP2013 проти 12.0% Rituxan).</p> <p>Частота небажаних явищ з 24-го тижня до моменту зрізу даних, незалежно від зв'язку з досліджуваним препаратом, була подібною між двома групами лікування. Найпоширенішими небажаними явищами загалом були головний біль, нудота, назофарингіт, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів та ревматоїдний артрит.</p> <p>Загальна кількість пацієнтів з небажаними явищами особливого інтересу до 24-го тижня була подібною у двох групах лікування (24.1% GP2013 проти 25% Rituxan). Двома найпоширенішими небажаними явищами особливого інтересу були головний біль (GP2013: 6 пацієнтів, 4.5%; Rituxan: 6 пацієнтів, 6.5%) та нудота (GP2013: 7 пацієнтів, 5.3%; Rituxan: 5 пацієнтів, 5.4%). Загальна кількість пацієнтів, які повідомили про щонайменше одну потенційну реакцію, пов'язану з інфузією (IRR) у день та на наступний день після першої інфузії першого курсу, була подібною між групами; 21 (15.8%) пацієнт у групі GP2013 та 13 (14.1%) пацієнтів у групі Rituxan. Загальна кількість пацієнтів, які повідомили про щонайменше одну потенційну IRR у день та на наступний день після другої інфузії першого курсу, була трохи вищою у групі GP2013 порівняно з групою Rituxan (7.5% проти 2.2%).</p> <p>Частота небажаних явищ, які призводили до корекції дози або переривання лікування, була подібною до 24-го тижня: 8 пацієнтів (8.7%) у групі Rituxan та 9 пацієнтів (6.8%) у групі GP2013.</p> <p>Загалом, на основі небажаних явищ, звітність про потенційні ризики, пов'язані з препаратом та класом, була подібною між групами.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження продемонструвало фармакокінетичну біоеквівалентність (PK) і фармакодинамічну еквівалентність (PD) між запропонованим біосиміляром ритуксимабу, GP2013, і обома еталонними продуктами — американським (Rituxan) та європейським (MabThera), а також між двома еталонними продуктами, тим самим встановивши тристоронню відповідність між GP2013, MabThera і Rituxan. GP2013 також було</p>

	<i>показано, що має подібні профілі ефективності, безпеки та імуногенності до Rituxan у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом (РА).</i>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Корновська А.В. (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 №4**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>РИКСАТОН 10 МГ/МЛ</b>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серій); Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія (повний цикл виробництва); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, вул. Веровикова 57, Любляна 1000, Словенія (виробництво in bulk); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Колодворска Сеста 27, Менгеш, 1234, Словенія (контроль серій); Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серій); Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серій)</i>
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе дослідження фази III для порівняння ефективності, безпеки та фармакокінетики GP2013 з циклофосфамідом, вінкристином, преднізоном проти MabThera® з циклофосфамідом, вінкристином, преднізоном, з подальшою підтримуючою терапією GP2013 або MabThera® у пацієнтів із раніше нелікованою, прогресуючою злоякісною лімфомаю з фолікулярною стадією. GP13-301 EudraCT: 2010-019522-13</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза III</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Дата початку дослідження: 1 грудня 2011 року (перший пацієнт обстежений). Дата завершення дослідження: 9 квітня 2018 року (останній контакт з пацієнтом). Дата блокування бази даних: 27 квітня 2018 року.</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Загалом було обстежено 174 центри, і в 159 центрах у 26 країнах пацієнти були рандомізовані (Аргентина - 3 центри, Австралія - 4 центри, Австрія - 2 центри, Бразилія - 16 центрів, Болгарія - 6 центрів,</i>

	<p>Колумбія - 1 центр, Франція - 3 центри, Німеччина - 2 центри, Греція - 5 центрів, Угорщина - 2 центри, Індія - 23 центри, Ірландія - 1 центр, Ізраїль - 2 центри, Італія - 7 центрів, Японія - 12 центрів, Малайзія - 10 центрів, Нідерланди - 7 центрів, Перу - 4 центри, Польща - 6 центрів, Португалія - 5 центрів, Румунія - 6 центрів, Росія - 9 центрів, Південна Африка - 6 центрів, Іспанія - 9 центрів, Україна - 7 центрів і Сполучене Королівство - 1 центр).</p>
9. Кількість досліджуваних	<p>Приблизно 618 пацієнтів планувалося рандомізувати у співвідношенні 1:1 для отримання або GP2013-CVP, або MabThera-CVP у фазі комбінаційного лікування. Фактично було рандомізовано 629 пацієнтів (312 пацієнтів отримали GP2013 і 315 пацієнтів отримали MabThera у фазі комбінаційного лікування; 2 пацієнти були рандомізовані помилково до групи GP2013 і були виключені до початку лікування). Загалом 506 пацієнтів увійшли у фазу підтримуючого лікування (GP2013: 254 пацієнти; MabThera: 252 пацієнти). На момент введення термінових запобіжних заходів (USM), 44 пацієнти у групі GP2013 все ще отримували підтримуюче лікування та були переведені на відкрите лікування MabThera для завершення залишкових циклів у фазі відкритого лікування. У той же час, 39 пацієнтів у групі MabThera все ще отримували підтримуюче лікування та увійшли у фазу відкритого лікування на відкритому лікуванні MabThera.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою цього дослідження було продемонструвати подібність загальної частоти відповіді (ORR) у пацієнтів із раніше нелікованою, прогресуючою злоякісною лімфомою з фолікулярною стадією, які отримали комбінаційне лікування GP2013-CVP, порівняно з пацієнтами, які отримали комбінаційне лікування MabThera-CVP.</p> <p>Примітка: Усі інші випадки використання терміна "порівнянність" у синопсисі та тексті звіту були замінені на термін "подібність"; однак значення залишається тим самим, що й термін "порівнянність", використаний у протоколі. Ця зміна була внесена тому, що дослідження не було призначене для визначення порівнянності у статистичному сенсі відповідно до керівництва FDA (для FDA термін "порівнянність" обмежується порівнянням іншої версії продукту після змін у виробництві).</p> <p>Вторинними цілями щодо ефективності були: оцінка частоти повної відповіді (CR), часткової відповіді (PR), виживаність без прогресування (PFS) та загальної виживаності (OS). Вторинними цілями щодо безпеки були: описати безпеку GP2013 у порівнянні з MabThera, як одиничного агента, так і в комбінації з CVP, а також оцінити частоту імуногенності (формування анти-лікарських антитіл [ADA]) проти GP2013 та MabThera. Вторинними цілями щодо фармакокінетики (PK)/фармакодинаміки (PD) були: оцінити фармакокінетику GP2013 і MabThera та оцінити фармакодинамічний маркер після лікування GP2013-CVP і MabThera-CVP.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе, багатоцентрове, паралельне групове, підтверджувальне дослідження для порівняння ефективності, безпеки, фармакокінетики (PK) та фармакодинаміки (PD) GP2013 і MabThera (обидва в комбінації з CVP) з подальшою підтримуючою монотерапією GP2013 або MabThera у пацієнтів із раніше нелікованою фолікулярною лімфомою на пізній стадії.</p> <p>Дослідження складалося з наступних фаз: Скринінг (до 28 днів до рандомізації), Комбінаційне лікування (8 циклів; приблизно 6 місяців),</p>

Підтримуюча терапія (2 роки) і Спостереження (загалом 3 роки від дати рандомізації). У подвійному сліпому комбінаційному етапі всі пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання восьми циклів GP2013-CVP (GP2013 375 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на день 1; циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на день 1; вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на день 1; преднізон 100 мг перорально на дні 1-5) або MabThera-CVP (375 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на день 1; для CVP така ж схема дозування, як у групі GP2013). Пацієнти були стратифіковані за групами ризику за індексом прогнозування для фолікулярної лімфоми (FLIPI) (низький/проміжний ризик [FLIPI бал 0 до 2] проти високий ризик [FLIPI бал 3 до 5]), географічним регіоном країни-учасниці (Азія-Тихоокеанський регіон, Латинська Америка та Європа), а також за збором даних РК (без вибірки РК, вибірка РК малими обсягами та вибірка РК великими обсягами).

У фазі підтримуючої терапії пацієнти, які відповіли на кінець восьми циклів комбінаційного лікування, як було продемонстровано через повну (CR) або часткову відповідь (PR) за допомогою Модифікованих критеріїв відповіді на злоякісні лімфоми, отримували подвійну сліпу монотерапію з підтримуючою терапією GP2013 або MabThera відповідно до їх початкового призначення лікування кожні три місяці (кожні два місяці для італійських центрів) протягом наступних двох років або до прогресування захворювання, непереносимої токсичності, припинення лікування або виходу з лікування чи дослідження.

Під час фази підтримуючої терапії 16 грудня 2016 року клінічна партія GP2013 на той час (код партії FE0493) була поміщена на карантин у системі інтерактивної відповіді (IRT) через невідповідність специфікаціям у рутинних випробуваннях стабільності. 22 грудня 2016 року було видано термінове запобіжне заходи (USM). Пацієнти, рандомізовані на GP2013, які все ще отримували підтримуюче лікування на момент введення USM, були переведені на відкриту терапію MabThera і продовжили підтримуюче лікування MabThera. Пацієнти, рандомізовані на MabThera, продовжили отримувати MabThera як відкриту терапію. Початковий розподіл лікування залишався засліпленим для всіх пацієнтів дослідження.

Всі пацієнти могли бути спостережані на прогресування хвороби та загальну виживаність (OS) протягом 3 років від дати рандомізації. Пацієнти були під спостереженням після лікування кожні 6 місяців від дати останньої завершеної оцінки пухлини ( $\pm 14$  днів від запланованих дат оцінки). Всі пацієнти також були під спостереженням для оцінки безпеки (небажані явища [AE]/серйозні небажані явища [SAE]) принаймні 30 днів після останньої дози досліджуваного лікування (у фазах комбінаційного або підтримуючого лікування).

Первинний аналіз був проведений після завершення фази комбінаційного лікування з датою зрізу даних 10 липня 2015 року і описаний у первинному звіті клінічного дослідження (CSR) від 4 лютого 2016 року. Після цього було проведено три проміжні аналізи на запити різних органів охорони здоров'я:  
- Перший проміжний аналіз для оновлених даних з поточної фази підтримуючого лікування та фази спостереження з датою зрізу даних

	<p>10 липня 2016 року був проведений на запит EMA. Було підготовлено звіт клінічного дослідження (CSR) для надання результатів цього першого проміжного аналізу щодо кінцевих точок ефективності (PFS та OS) та оновлених даних з безпеки та імуногенності до 10 липня 2016 року.</p> <p>- Другий проміжний аналіз для PFS і OS з датою зрізу даних 31 грудня 2016 року був проведений на запит PMDA. Відповідно до домовленості з органами охорони здоров'я, звіт клінічного дослідження (CSR) після цього аналізу не був підготовлений.</p> <p>- Третій проміжний аналіз даних з безпеки був проведений як частина регуляторної подачі до FDA з датою зрізу даних 1 серпня 2017 року, і звіт клінічного дослідження (CSR) після цього проміжного аналізу не був підготовлений.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Популяція дослідження складалася з дорослих пацієнтів (<math>\geq 18</math> років; для Індії: від 18 до 75 років включно) з раніше нелікованою фолікулярною лімфомою пізньої стадії (стадія III/IV за Ан-Арбор), гістологічні класи 1-3a за класифікацією BOO3. Гістологію фолікулярної лімфоми, гістологічний клас за BOO3 і CD20-позитивність підтверджували шляхом центрального патологічного тестування перед рандомізацією пацієнтів. Пацієнти з показником за шкалою активності Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) 0, 1 або 2 і з адекватною серцевою функцією, визначеною як фракція викиду серця <math>\geq 45\%</math>, були включені в дослідження.</p> <p>Пацієнтів виключали з дослідження, якщо у них була фолікулярна лімфома класу 3b (агресивна) або будь-яка інша гістологія, крім фолікулярної лімфоми класу 1, 2 або 3a, гістологічні докази трансформації в високоцінну або дифузну велику В-клітинну лімфому або наявність значного лейкемічного захворювання, визначеного як <math>&gt; 10 \times 10^9/\text{л}</math> циркулюючих CD20+ клітин лімфоми. Пацієнтів також виключали, якщо вони раніше отримували будь-яке лікування лімфоми, наприклад, цитостатичні або цитотоксичні агенти, антитіла, антилімфомну вакцинацію, експериментальне лікування і радіотерапію, за винятком тих, хто отримав радіотерапію на уражене поле за 4 тижні до першого циклу (день 1), для до двох уражень, які не використовувалися для оцінки прогресування захворювання.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>GP2013 і MabThera надавалися у вигляді стерильного, безбарвного, без консервантів концентрату для приготування розчину для внутрішньовенної (i.v.) інфузії, з концентрацією 10 мг/мл, у флаконах для одноразового використання об'ємом 500 мг (50 мл). Для внутрішньовенного введення, 375 мг/м<sup>2</sup> концентрату розводили у розчині 0,9% NaCl до концентрації 1-4 мг/мл відповідно до місцевих/державних рекомендацій.</p> <p>GP2013, 50 мл (10 мг/мл), номери партій:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30272922 (31 січня 2013)</li> <li>- 30272918 (31 січня 2013)</li> <li>- BR1111 (30 квітня 2013)</li> <li>- BR3143 (31 жовтня 2013)</li> <li>- BR1111 (31 жовтня 2013)</li> <li>- BY0993 (28 лютого 2014)</li> <li>- CE1672AA (17 березня 2014)</li> <li>- CR0476 (21 грудня 2014)</li> <li>- DN3974 (20 грудня 2015)</li> <li>- DN6821 (27 грудня 2015)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DP1874 (2 січня 2016)</li> <li>- EJ2117 (19 листопада 2016)</li> <li>- EK2793 (3 грудня 2016)</li> <li>- FE0493 (15 вересня 2017)</li> </ul>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><i>MabThera, 50 мл (10 мг/мл), номери партій:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H0126B01 (30 квітня 2013)</li> <li>- H0132B01 (30 червня 2013)</li> <li>- H0138B01 (31 липня 2013)</li> <li>- H0147B01 (31 серпня 2013)</li> <li>- B6188B01 (30 вересня 2013)</li> <li>- H0503B01 (31 січня 2014)</li> <li>- H0559B01 (31 серпня 2014)</li> <li>- H0579B03 (31 грудня 2014)</li> <li>- H0603B01 (28 лютого 2015)</li> <li>- H0710B03 (30 квітня 2016)</li> <li>- H0722B01 (30 квітня 2016)</li> <li>- N7009B02 (30 листопада 2016)</li> <li>- N7023B01 (31 грудня 2016)</li> <li>- N7055B07 (30 червня 2017)</li> <li>- N7075B10 (31 січня 2018)</li> </ul>
15. Супутня терапія	<i>Не застосовано</i>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Ефективність: Основною змінною була загальна частота відповіді (ORR) протягом фази комбінаційного лікування, оцінена за допомогою модифікованих критеріїв відповіді на злоякісні лімфоми. ORR визначався як частка пацієнтів, у яких найкраща загальна відповідь на захворювання (CR або PR) була досягнута під час періоду комбінаційного лікування. Найкраща загальна відповідь на захворювання (далі — найкраща загальна відповідь [BOR]) визначалася як найкраща відповідь на захворювання, зафіксована з моменту рандомізації до прогресування захворювання, початку нового лікування раку або закінчення періоду комбінаційного лікування, залежно від того, що сталося раніше. Оцінка радіологічної відповіді для первинного аналізу ORR базувалася на центральному засліпленому огляді радіологічної відповіді. Показники вторинної ефективності, які аналізувалися, включали BOR з CR і PR для фази комбінаційного лікування, а також виживання без прогресування (PFS) і загальну виживаність (OS) протягом фази комбінаційного лікування, підтримуючої терапії та спостереження за дослідженням.</i></p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><i>Оцінка безпеки базувалася на частоті виникнення небажаних явищ (AEs), серйозних небажаних явищ (SAEs), включаючи їх важкість та зв'язок з досліджуваним препаратом, AEs особливого інтересу та вагітностей. Оцінки безпеки також включали регулярний моніторинг гематологічних, біохімічних та параметрів аналізу сечі, виконуваних у місцевій лабораторії дослідницького центру. AEs були закодовані з використанням Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 20.0. AEs та лабораторні знахідки оцінювалися за шкалою Критеріїв загальної термінології для небажаних явищ (CTCAE) версії 4.03. Інші дані з безпеки (наприклад, ЕКГ, життєві показники, статус працездатності та формування ADA для оцінки імуногенності) також були зібрані та узагальнені.</i></p>
18. Статистичні методи	<p><i>У цьому дослідженні було заплановано два аналізи клінічних даних. Первинний аналіз включав аналіз основної мети цього випробування, а саме демонстрації подібності комбінаційного лікування GP2013-CVP до</i></p>

	<p>комбінаційного лікування MabThera-CVP стосовно первинної кінцевої точки ORR. Цей первинний аналіз був виконаний на основі моментального знімку бази даних, коли всі рандомізовані пацієнти завершили фазу комбінаційного лікування (GP2013-CVP/MabThera-CVP). Первинний аналіз був повним аналізом всіх даних, доступних на цей момент, включаючи ефективність, фармакокінетику (PK), фармакодинаміку (PD) та безпеку (а також імуногенність). Результати первинного аналізу були представлені у звіті про первинний аналіз клінічного дослідження (CSR) на основі дати зрізу даних 10 липня 2015 року. Цей звіт також включав аналіз малих обсягів PK даних (Когорта 1 та Когорта 2) та великих обсягів PK і PD даних (Когорта 2), зібраних у фазі комбінаційного лікування.</p> <p>Остаточний аналіз клінічних даних був виконаний, коли всі пацієнти досягли точки 3-річного спостереження, померли або були втрачені для спостереження. Дані, зібрані протягом 3-річного періоду спостереження (від дати рандомізації), узагальнені в цьому остаточному звіті про клінічне дослідження (CSR) з аналізом довгострокових даних.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дві групи лікування (GP2013 та MabThera) були збалансовані щодо демографічних показників, історії хвороби, історії захворювання та вихідних характеристик у набірному аналізі (FAS). Більшість пацієнтів були кавказцями (67.1%) або азіатами (24.9%) та належали до категорії "Інші" (56.3%). Середній вік усіх пацієнтів становив 56.9 років, середня вага була 71.0 кг, середній індекс маси тіла (BMI) — 26.2 кг/м<sup>2</sup>, а середня площа поверхні тіла (BSA) — 1.8 м<sup>2</sup>. Більшість пацієнтів на початковому етапі мали показник за шкалою активності ECOG "0 – немає обмежень" або "1 – лише легка робота". Всі пацієнти мали первинний діагноз неходжкінської лімфоми, з переважною гістологією/цитологією фолікулярної лімфоми на стадії III (44.5%) або IV (55.5%) за системою стадіювання Ан-Арбор. Більшість пацієнтів належали до групи середнього (33.8%) або високого (55.8%) ризику за індексом FLIPI. Загалом демографічні характеристики та вихідні характеристики захворювання також були збалансовані між групами лікування в інших наборах аналізів.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Дослідження досягло своєї основної мети — продемонструвати порівнянність між GP2013 і MabThera, як було описано в первинному звіті аналізу (від 04 лютого 2016 року). Загальна частота відповіді (ORR) у наборі відповідності (PPS) (як визначено для первинного аналізу) склала 87.1% у групі GP2013 і 87.5% у групі MabThera. Обидва 95% довірчий інтервал (CI) і 90% CI для різниці в ORR знаходилися в межах заздалегідь встановленого ліміту еквівалентності <math>\pm 12\%</math> (різниця -0.40; 95% CI (-5.94, 5.14); 90% CI (-5.10, 4.30)). Аналіз ORR, проведений на наборі повного аналізу (FAS) первинного аналізу, підтвердив результати PPS. Чутливий аналіз з використанням PPS з остаточними оновленими даними підтвердив результати первинного аналізу: ORR становив 87.7% у групі GP2013 і 87.5% у групі MabThera. І 95% CI, і 90% CI для різниці в ORR знаходилися в межах заздалегідь встановленого ліміту еквівалентності <math>\pm 12\%</math> (різниця -0.24; 95% CI (-5.26, 5.74); 90% CI (-4.42, 4.91)).</p> <p>Пропорції пацієнтів були подібними для обох груп лікування у кожній категорії найкращої загальної відповіді (BOR) (CR, PR, стабільне</p>

	<p>захворювання, прогресуюче захворювання) як для PFS, визначеного для первинного аналізу, так і для FAS. Більше пацієнтів у групі GP2013 (31.1%), ніж у групі MabThera (24.8%) мали подію PFS (за оцінкою дослідника) під час дослідження. Відношення ризиків для PFS було 1.30 (90% CI: (1.02, 1.68); 95% CI: (0.97, 1.76)). Подібні пропорції пацієнтів у обох групах лікування померли під час дослідження (GP2013: 9.3%; MabThera: 9.8%). Відношення ризиків для OS було 0.92 (90% CI: (0.60, 1.40); 95% CI: (0.55, 1.52)).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Профіль безпеки та імуногенності GP2013 був подібним до профілю MabThera. Не було виявлено нових сигналів безпеки або змін у інтенсивності чи частоті відомих небезпечних сигналів, відомих для MabThera.</p> <p>Загальна частота небажаних явищ (AEs) була подібною між обома групами лікування в фазі Комбінаційного лікування (GP2013: 289 пацієнтів, 92,6%; MabThera: 289 пацієнтів, 91,7%) та у фазі Підтримуючої терапії до першої дози відкритого лікування MabThera (GP2013: 194 пацієнти, 76,4%; MabThera: 185 пацієнтів, 73,4%) без клінічно значущої різниці між групами лікування у будь-якому системному органному класі (SOC) або терміні (PT). Найбільш часто ураженим SOC були шлунково-кишкові розлади в обох групах лікування під час фази Комбінаційного лікування та інфекції та інвазії в обох групах під час фази Підтримуючої терапії до першої дози відкритого лікування MabThera.</p> <p>На рівні PT, нейтропенія була найчастіше зареєстрованим АЕ в обох групах лікування (GP2013: 79 пацієнтів, 25,3%; MabThera: 94 пацієнтів, 29,8%) під час фази Комбінаційного лікування та другим за частотою АЕ під час фази Підтримуючої терапії до першої дози відкритого лікування MabThera (GP2013: 31 пацієнт, 12,2%; MabThera: 16 пацієнтів, 6,3%). Найбільш часто зареєстрованим АЕ під час фази Підтримуючої терапії до першої дози відкритого лікування був кашель у обох групах лікування (GP2013: 32 пацієнти, 12,6%; MabThera: 23 пацієнти, 9,1%) та інфекція сечовивідних шляхів у групі MabThera (GP2013: 14 пацієнтів, 5,5%; MabThera: 24 пацієнти, 9,5%). Нейтропенія також була найчастіше зареєстрованим АЕ 3 або 4 ступеню тяжкості в обох групах лікування в обох фазах.</p> <p>Більшість АЕ за PT мали ступінь тяжкості 1 або 2 в кожній фазі дослідження; частота АЕ 3 або 4 ступенів була подібною між обома групами лікування. Патерни АЕ відповідали інформації, зазначеній у маркуванні MabThera.</p> <p>Загалом у дослідженні було зареєстровано 60 смертей (43 смерті сталися під час фази спостереження, яка включала спостереження після лікування або спостереження за виживанням) з подібною частотою між групами лікування в цілому (GP2013: 29 пацієнтів, 9,3%; MabThera: 31 пацієнт, 9,8%) та в кожній фазі. Найбільш поширеною причиною смерті під час дослідження була неходжкінська лімфома з подібною частотою в обох групах лікування (GP2013: 13 пацієнтів, 4,2%; MabThera: 15 пацієнтів, 4,8%). Також у групі GP2013 були зареєстровані дві смерті, які були віднесені до "прогресування захворювання"; при додаванні до кількості смертей через неходжкінську лімфому в групі GP2013 загальна частота смертей, пов'язаних з</p>

основним захворюванням, була однаковою між групами GP2013 та MabThera (4,8%).

Загальна частота серйозних небажаних явищ (SAEs) була подібною між обома групами лікування під час кожної фази лікування (фаза Комбінаційного лікування - GP2013: 71 пацієнт, 22,8%; MabThera: 63 пацієнти, 20,0% та фаза Підтримуючої терапії до першої дози відкритого лікування MabThera - GP2013: 23 пацієнти, 9,1%; MabThera: 21 пацієнт, 8,3%). Під час фази Комбінаційного лікування найбільш часто ураженим SOC з SAEs були розлади крові та лімфатичної системи в групі GP2013 та інфекції й інвазії в обох групах лікування. Частота специфічних SAEs була низькою в обох групах лікування.

Під час фази Підтримуючої терапії до першої дози відкритого лікування, частота SAEs була низькою і подібною між групами лікування, і найбільш часто ураженим SOC були інфекції та інвазії в обох групах лікування. Частота специфічних SAEs була низькою (<1%) в обох групах лікування.

Не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо частоти виникнення небажаних явищ (AEs), які підозрювались як пов'язані з досліджуваним препаратом у кожній фазі. Нейтропенія була найпоширенішим АЕ (усіх ступенів тяжкості, а також ступенів 3 або 4), який підозрювався як пов'язаний з досліджуваним препаратом під час фази комбінаційного лікування і фази підтримуючого лікування до першої дози відкритого лікування MabThera, без клінічно значущих відмінностей у частоті між групами лікування.

Частота серйозних небажаних явищ (SAEs), підозрюваних як пов'язані з досліджуваним препаратом, була подібною між групами лікування у фазі Комбінаційного лікування та у фазі Підтримуючої терапії до першої дози відкритого лікування MabThera. Фебрильна нейтропенія була найпоширенішим SAE, підозрюваним як пов'язаний з досліджуваним препаратом, під час обох цих фаз.

Не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо частоти АЕs, які призводили до припинення лікування, АЕs, які призводили до корекції дози досліджуваного препарату або тимчасових перерв у лікуванні, або АЕs, які вимагали додаткової терапії в усіх фазах. Загальна частота потенційних реакцій на інфузію, підозрюваних як пов'язаних з досліджуваним препаратом, була подібною між групами лікування GP2013 і MabThera в кожній фазі. Не було спостережено кластеризації будь-яких АЕ особливої інтересу в жодній з груп лікування під час будь-якої фази.

У фазі Відкритого лікування після початку відкритого лікування MabThera, АЕ були зареєстровані у 15.9% пацієнтів (7 з 44 пацієнтів) у групі Switched MabThera (тобто пацієнти, які раніше отримували GP2013 і отримували відкрите лікування MabThera після запровадження USM) та у 38.5% (15 з 39 пацієнтів) у групі MabThera. Найчастіше зареєстрованим АЕ у фазі Відкритого лікування була інфекція сечовивідних шляхів (Switched MabThera: жоден пацієнт; MabThera: 2 пацієнти, 5.1%); всі інші АЕs були зареєстровані лише у окремих пацієнтів у кожній групі лікування. Після початку відкритого лікування

	<p><i>MabThera, одна смерть була зареєстрована у групі Switched MabThera внаслідок пневмонії (жодної у групі MabThera); це також був єдиний SAE, зареєстрований у фазі Відкритого лікування. Жоден SAE, підозрюваний як пов'язаний з досліджуваним препаратом, не був зареєстрований у фазі Відкритого лікування. Однак через невеликий розмір вибірки та дуже низьку кількість АЕ у фазі Відкритого лікування, не можна зробити значущих висновків.</i></p> <p><i>Не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо клінічних лабораторних параметрів, життєвих показників та ЕКГ між групами лікування; не було виявлено закономірностей у знахідках, які б свідчили про зв'язок з лікуванням або потенційну загрозу безпеці.</i></p> <p><i>Частота антитіл до препарату (ADAs) залишалася низькою, і більшість ADAs були тимчасовими в обох групах лікування протягом усього дослідження. Кількість пацієнтів з позитивним результатом на зв'язують ADAs була однаково низькою (1 або 2 пацієнти) в обох групах лікування на кожному візиті. Всі пацієнти з позитивною відповіддю на ADA на одному візиті, які пройшли подальші оцінки імуногенності, були ADA-негативними на наступних візитах. Жоден пацієнт не був ADA-позитивним після переходу на відкрите лікування MabThera. Більшість ADAs не були нейтралізуючими, за винятком чотирьох пацієнтів (по двоє у групах GP2013 та MabThera), у яких розвинулися нейтралізуючі антитіла. Не було жодної кластеризації АЕс у жодному SOC або PT у пацієнтів з позитивними ADA через фази дослідження. Оскільки спостережувана імуногенність була низькою, подальших висновків неможливо зробити.</i></p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><i>Дослідження досягло своєї основної мети, продемонструвавши порівнянність загальної частоти відповіді (ORR) між GP2013 і MabThera (обидва у комбінації з CVP) під час фази комбінаційного лікування на основі незалежного центрального засліпленого огляду радіологічної відповіді у пацієнтів з раніше нелікованою, прогресуючою фолікулярною лімфомою.</i></p> <p><i>Пацієнти, які отримували GP2013 або MabThera, мали подібні результати щодо вторинних кінцевих точок ефективності, таких як повна відповідь (CR), часткова відповідь (PR) і загальна виживаність (OS), тоді як результати для виживаності без прогресування (PFS) показали видиму невідповідність між групами лікування. Жодна з вторинних кінцевих точок не була розрахована для тестування статистичної еквівалентності, і дослідження не було призначене для надійної оцінки кінцевих точок, пов'язаних з часом, таких як PFS і OS. Період спостереження за PFS і OS тривалістю 3 роки при фолікулярній лімфомі, як проведено у цьому дослідженні, вважається занадто коротким для отримання зрілих і надійних даних відповідно до літератури. Фаза підтримуючої терапії в дослідженні з оцінкою кінцевих точок, пов'язаних з часом, не була проведена з наукових міркувань, але була включена як стандарт догляду за пацієнтами з фолікулярною лімфомою на момент концепції дослідження. Цей контекст потрібно враховувати під час інтерпретації результатів дослідження PFS і OS.</i></p>

