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):	ВАЄСТ
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
2) проведені дослідження Так ***Ні x***	
Не застосовно, оскільки заява на державну реєстрацію подана за типом «подібний біологічний лікарський засіб», для якого не вимагається проведення доклінічних досліджень відповідно до вимог розділу III Порядку проведення 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 №426 [зі змінами, чинна редакція] та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-

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)

довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	-

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * «САНОФІ УКРАЇНА» * Ідентифікаційний код 38419589 * м.Київ * ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

(підпис)
Циганенко В.П.
(П.І.Б.)

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

Звіт про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАЄСТ
2. Заявник	Сандоз ГмбХ
3. Виробник	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія (повний цикл виробництва); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія (контроль серії); Солвіас АГ, Швейцарія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія (розморожування і зважування речовин, контроль у процесі виробництва).
4. Проведені випробування	***Так*** Ні Якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне у 3-х групах дослідження фази I щодо порівняння фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та імуногенності досліджуваного (GP2411, деносумаб) і референтного (Іксджева) лікарських засобів після одноразової підшкірної ін'єкції 35 мг здоровим чоловікам. Номер проєкту: CGP24112101. EudraCT number: 2019-001651-39.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	27 січня 2020 р. – 09 червня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість: 499, що поділені на 3 групи: - 166 (GP2411); - 171 (Іксджева, ЄС); - 162 (Іксджева, США).

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)

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: продемонструвати трифакторну фармакокінетичну подібність досліджуваного ЛЗ з референтним Іксджева у здорових чоловіків після одноразової підшкірної ін'єкції 35 мг. Вторинні цілі: - продемонструвати тристоронню фармакодинамічну подібність досліджуваного ЛЗ з референтним Іксджева; - порівняти досліджуваний ЛЗ з референтним Іксджева з точки зору фармакодинаміки; - оцінити безпеку досліджуваного ЛЗ і референтного Іксджева; - оцінити частоту імуногенності (утворення антитіл до ЛЗ [ADA]) для досліджуваного ЛЗ і референтного Іксджева.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було проведено як двоцентрове, 2-перехресне, рандомізоване, трьохстороннє, у паралельних групах, активно контрольоване, однодозове.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, віком від 28 до 65 років (середеній вік 45,8). Маса тіла від 50 до 90 кг (включно) та ІМТ від 18,5 до 29,9 кг/м^2 (включно). Без попереднього впливу деносумабу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ВАЄСТ (GP2411). Спосіб застосування: підшкірний. Дозування: 70 мг/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Іксджева. Спосіб застосування: підшкірний. Дозування: 70 мг/мл.
15. Супутня терапія	Супутні лікарські засоби приймалися під час дослідження: мінеральні добавки та вітаміни, вакцини.
16. Критерії оцінки ефективності	Основні кінцеві точки: AUCinf, AUClast та Cmax. Вторинні кінцеві точки: AUEC %CfB у сироватці крові CTX. Фармакодинамічні маркери CTX та PINP з точки зору концентрацій у сироватці крові на візит. Частка суб'єктів з позитивним результатом тесту на ADA.
17. Критерії оцінки безпеки	Частота побічних ефектів, серйозних побічних ефектів, пов'язаних з ними побічних ефектів (включаючи побічні ефекти на основі реакцій у місці ін'єкції, життєво важливих показників, утворення ADA, ЕКГ та лабораторних параметрів безпеки).

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)

18. Статистичні методи	Фармакокінетична подібність заявлялася, якщо 90 % довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх, досліджуваного і референтного лікарських засобів, для AUCinf, AUClast та Cmax концентрацій деносумабу повністю знаходився у попередньо визначених межах 0,80 та 1,25. ANCOVA проводилися для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів Cmax, AUClast, AUCinf. Модель ANCOVA включала лікування як фіксований фактор та вагу як безперервну коваріату. ANCOVA включала розрахунок найменших середніх квадратів (LSM) для видів лікування. Співвідношення LSM розраховувалося за допомогою степеня LSM з аналізів відповідних логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів. Аналіз фармакокінетичної подібності базувався на наборі для фармакокінетичного аналізу. Фармакодинамічна подібність як вторинна кінцева точка заявлялася, якщо 90 % (FDA) та 95% (EMA та PMDA) довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх, досліджуваного і референтного лікарських засобів, для AUEC скоригованого до базового рівня сироваткового CTX (% зміни від базового рівня, %CfB) повністю знаходилися у попередньо визначених межах 0,80 та 1,25. Було проведено ANCOVA на логарифмічно трансформованому AUEC. Модель ANCOVA включала лікування (досліджуваного і референтного лікарських засобів) та поповнення вітаміну D (так, ні) як фіксовані фактори та логарифмічно трансформоване базове значення CTX як коваріату. Співвідношення LSM було розраховано за допомогою степеня LSM з аналізів на логарифмічно трансформованому AUEC. Аналіз фармакодинамічної подібності базувався на наборі для аналізу фармакодинамічної здатності. Коефіцієнт помилок I типу контролювався окремо для кожного рівня вимог органу охорони здоров'я (орган охорони здоров'я означає FDA, EMA та PMDA), тобто для кожного органу охорони здоров'я було впроваджено окрему ієрархічну стратегію тестування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки, віком від 28 до 65 років (середній вік 45,8), які відповідали критеріям включення і не мали жодного з критеріїв виключення. Маса тіла від 50 до 90 кг (включно).

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)

20. Результати ефективності	Фармакокінетична подібність досліджуваного і референтного лікарських засобів була продемонстрована, оскільки 90 % довірчий інтервал для співвідношень геометричних середніх для AUCinf, AUClast та Cmax повністю знаходилися у попередньо визначених межах еквівалентності. Середні значення AUCinf та AUClast були дуже подібними у всіх 3 групах лікування; середнє значення AUC%extrap становило <2% у кожній групі лікування. Фармакодинамічна подібність досліджуваного і референтного лікарських засобів була продемонстрована, оскільки 95 % довірчий інтервал для співвідношень геометричних середніх для AUEC %CfB у сироватці CTX повністю знаходилися у заздалегідь визначених межах еквівалентності. Отже, 90 % довірчий інтервал для тих самих порівнянь також повністю знаходилися у заздалегідь визначених межах еквівалентності. Зведена статистика значень концентрації PINP у сироватці крові та пов'язаного з ним %CfB на візит була подібною в усіх групах лікування. Профілі %CfB у концентрації PINP у сироватці крові були подібними в усіх групах лікування.
21. Результати безпеки	Оцінка безпеки досліджуваного ЛЗ відповідає відомому профілю безпеки референтного ЛЗ. Оцінка безпеки після одноразового підшкірного введення досліджуваного ЛЗ включала побічні та серйозні побічні реакції, місцеву переносимість (рівень взаємодії з організмом та оцінку за шкалою VAS, надану учасником), огляд, життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота пульсу та температура тіла), ЕКГ та клінічні лабораторні аналізи (гематологічні, біохімічні, коагуляція та аналіз сечі), а також оцінювали утворення ADA. Найчастішим побічним явищем з підозрою на причинно-наслідковий зв'язок був головний біль у всіх групах лікування. Досліджуваний і референтний лікарські засоби однаково добре переносилися.
22. Висновок (заключення)	Результати досліджень показали, що досліджуваний лікарський засіб задовольняє критеріям у порівнянні з референтним лікарським засобом після введення одноразової дози у здорових чоловіків. Очікується, що досліджуваний і референтний лікарські засоби дадуть однаковий клінічний результат. Досліджуваний і референтний лікарські засоби добре переносилися під час проведених досліджень.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

_____
(підпис)
Циганенко В.П.
(П.І.Б.)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * «САНОФІ УКРАЇНА» * Ідентифікаційний код 38419686 * м. Київ *
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

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

Звіт про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАЄСТ
2. Заявник	Сандоз ГмбХ
3. Виробник	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія (повний цикл виробництва); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія (контроль серії); Солвіас АГ, Швейцарія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактуринг ЛЛС, Словенія (розморожування і зважування речовин, контроль у процесі виробництва).
4. Проведені випробування	***Так*** Ні Якщо ні, обґрунтувати.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове інтегроване дослідження фази I/III у жінок у постменопаузі з остеопорозом для порівняння фармакокінетики, фармакодинаміки, ефективності, безпеки та імуногенності досліджуваного (GP2411, деносумаб) і референтного (Проліа) лікарських засобів. Номер проєкту: CGP24112301. EudraCT number: 2018-003523-11.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I/III
7. Період проведення клінічного випробування	14 червня 2019 р. – 22 квітня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія, Чехія, Польща, Іспанія, Японія, США
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість ТР1: 527. Загальна кількість ТР2: 502.

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)

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: - продемонструвати подібну ефективність досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа щодо мінеральної щільності кісток; - продемонструвати подібну фармакодинамічну активність досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа з точки зору маркера резорбції кісткової тканини CTX; - продемонструвати подібну фармакокінетику досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа. Вторинні цілі: - продемонструвати подібну фармакодинаміку досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа з точки зору маркера резорбції кісткової тканини CTX TP1: - порівняти досліджуваний ЛЗ з референтним Проліа з точки зору фармакокінетики, фармакодинаміки, ефективності, безпеки та імуногенності TP2: - подальша оцінка та порівняння досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа з точки зору фармакокінетики, фармакодинаміки, ефективності, безпеки та імуногенності після переходу 50 % учасників з референтного на досліджуваний лікарський засіб.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове інтегроване дослідження фази I/III, з 2 паралельними групами в першому періоді лікування (TP1) та 3 паралельними групами в другому періоді лікування (TP1).
12. Основні критерії включення	TP1: жінки віком від 55 до 80 років (середеній вік 64,7). TP2: жінки віком від 55 до 80 років (середеній вік 64,6). Маса тіла від 50 до 90 кг (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ДЖУБОНТІ (GP2411). Спосіб застосування: підшкірний. Дозування: 60 мг/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Проліа. Спосіб застосування: підшкірний. Дозування: 60 мг/мл.
15. Супутня терапія	Супутні лікарські засоби приймалися під час дослідження: добавки кальцію та вітаміну Д, ліпідомодифікаційні засоби та засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему.
16. Критерії оцінки ефективності	Основні кінцеві точки: %CfB у LS-мінеральній щільності кісток (МЩК) на 52-му тижні; AUEC після першої дози, %CfB у сироватці крові CTX; AUCinf та Cmax після першої дози. Вторинні кінцеві точки: AUEC після першої дози, %CfB у сироватці крові CTX; %CfB у показниках LS-BMD, FN-BMD, THBMD на 26, 52 та 78 тижні; первинна кінцева точка фармакодинаміки (AUEC %CfB у сироватці CTX після першої дози); фармакодинамічні маркери CTX та PINP з точки зору концентрацій у сироватці крові на візитдо 52-го тижня; розвиток зв'язуючих і нейтралізуючих антилікарських антитіл (ADA) до 52 тижня.

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)

17. Критерії оцінки безпеки	TP1: виникнення побічних та серйозних побічних ефектів, переломи, життєво важливі показники, лабораторні оцінки безпеки, реакції на зв'язування та нейтралізацію ADA та ЕКГ до 52 тижня; розвиток зв'язування та нейтралізації ADA до 52 тижня. TP2: виникнення побічних та серйозних побічних ефектів, переломи, життєво важливі показники, лабораторні оцінки безпеки, реакції на зв'язування та нейтралізацію ADA з 52 по 78 тижні; розвиток зв'язування та нейтралізації ADA з 52 по 78 тижні.
18. Статистичні методи	%CfB у LS-BMD на 52-му тижні: 95 % довірчий інтервал для різниці середніх значень, що міститься [-1,45%, 1,45%] PPS (для EMA), TP1 FAS (для FDA). %CfB у LS-BMD на 52-му тижні: 95 % довірчий інтервал для різниці середніх значень, що міститься [-2,00%, 2,00%] TP1 FAS (для PMDA). AUEC %CfB у сироватці CTX після першої дози: 95 % довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх, що міститься [0,80, 1,25] PDS (для EMA та PMDA). AUEC %CfB у сироватці CTX після першої дози: 90 % довірчий інтервал (для FDA) та 95 % довірчий інтервал (для PMDA) для співвідношення геометричних середніх, що міститься [0,80, 1,25] PDS (для FDA).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	TP1: жінки віком від 55 до 80 років (середеній вік 64,7); TP2: жінки віком від 55 до 80 років (середеній вік 64,6), які відповідали критеріям включення і не мали жодного з критеріїв виключення. Маса тіла від 50 до 90 кг (включно).
20. Результати ефективності	Було продемонстровано подібну ефективність досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа. %CfB у LS-BMD на 52-му тижні була подібною в обох групах лікування: • 95 % довірчий інтервал для різниці середніх значень містив [-1,45%, 1,45%] для TP1 FAS та PPS; а також містив [-2,00%, 2,00%] для TP1 FAS. Було продемонстровано подібний фармакодинамічний ефект досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа. AUEC після першої дози %CfB у сироватці CTX була подібною в обох групах лікування, оскільки: 90 % довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх містив [0,80, 1,25] для PDS, а також 95 % довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх знаходився в межах [0,80, 1,25] для PDS. Було продемонстровано подібну фармакокінетику досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа. AUCinf та Cmax після першої дози були подібними в обох групах лікування: 90 % довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх знаходився в межах [0,80, 1,25] для PKS. Під час TP2 усі вторинні кінцеві точки ефективності, фармакодинаміки та фармакокінетики підтверджували висновок про подібну ефективність, фармакодинаміку та фармакокінетику досліджуваного ЛЗ з референтним Проліа. Під час TP2 результати ефективності, фармакодинаміки та фармакокінетики були подібними в усіх трьох групах лікування. Перехід з референтного лікарського засобу на досліджуваний не призвів до жодних клінічно значущих відмінностей щодо ефективності, фармакодинаміки або фармакокінетики порівняно з продовженням лікування референтним ЛЗ.

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)

21. Результати безпеки	Оцінка безпеки досліджуваного ЛЗ відповідає відомому профілю безпеки референтного ЛЗ. не було клінічно значущих відмінностей у частоті та характері побічних ефектів між різними групами лікування. Під час досліджень не виникло жодних нових або неочікуваних проблем безпеки. Характер та закономірності побічних ефектів, що спостерігалися в клінічних дослідженнях. відповідали профілю безпеки референтного лікарського засобу. Досліджуваний і референтний лікарські засоби однаково добре переносилися.
22. Висновок (заключення)	Результати досліджень показали, що досліджуваний лікарський засіб задовольняє критеріям у порівнянні з референтним лікарським засобом. Було продемонстровано клінічну ефективність, подібність фармакодинаміки та фармакокінетики. Порівняння імуногенності, безпеки та переносимості не виявило жодних суттєвих відмінностей між досліджуваним і референтним лікарськими засобами. Очікується, що досліджуваний і референтний лікарські засоби дадуть однаковий клінічний результат. Досліджуваний і референтний лікарські засоби добре переносилися під час проведених досліджень.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Циганенко В.П.
(П.І.Б.)

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * «САНОФІ УКРАЇНА» * м. Київ * Ідентифікаційний код 38419586
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ