

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):	<i>ХАЙРІМОЗ</i> <i>Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл або 100 мг/мл</i>
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:	Адалімумаб специфічно зв'язується з ФНП та нейтралізує біологічні ефекти ФНП, блокуючи його взаємодію з p55- та p75-рецепторами ФНП на поверхні клітини. Адалімумаб модулює також біологічні реакції відповіді, що індукуються або регулюються ФНП, включаючи зміни рівнів молекул адгезії, відповідальних за міграцію лейкоцитів (ELAM-1, VCAM-1 та ICAM-1 при IC50 0,1–0,2 нМ).
1) первинна фармакодинаміка	З метою доповнення результатів фізико-хімічної характеристики, біосиміляр Хайрімос (адалімумаб) було охарактеризовано за його фармакологічною активністю в межах низки порівняльних досліджень з референтними препаратами Humira, зареєстрованими в ЄС (EU-Humira) та США (US-Humira). Проведено серію <i>in vitro</i> досліджень, у яких оцінювали зв'язування з мішенню та функціональну активність Хайрімос, після чого виконано <i>in vivo</i> доклінічні дослідження для порівняння на більш інтегрованому, системному рівні. Для <i>in vivo</i> оцінки використовували трансгенну мишачу модель поліартриту, що експресує людський фактор некрозу пухлин альфа (huTNF $\alpha$ ), як основний фармакодинамічний (PD) сурогатний маркер, що дозволяє порівняти терапевтичну ефективність Хайрімос та EU-Humira щодо пригнічення прогресування запального процесу. У поєднанні з доклінічними даними щодо фармакокінетики (PK) та профілю безпеки, ці фармакологічні дослідження були проведені з метою підтвердження біоеквівалентності та фармакологічної подібності на доклінічному етапі розробки. Для порівняння зв'язувальної здатності та функціональної активності Хайрімос з EU-Humira та загальною лінійкою референтних препаратів було проведено наступні <i>in vitro</i> аналітичні дослідження:

-Зв'язування та функціональна нейтралізація TNF $\alpha$ .

-Зв'язування з розчинним та трансмембранним TNF $\alpha$  за допомогою методу поверхневого плазмонного резонансу (Biacore™) та клітинного конкурентного аналізу.

-Зв'язування з людськими Fc $\gamma$ -рецепторами (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII) та неонатальним Fc-рецептором (FcRn) з використанням Biacore™.

-Зв'язування з людським комплементним білком C1q за допомогою ELISA-аналізу.

-Деплеція клітин-мішеней, що експресують трансмембранний TNF $\alpha$ , опосередкована механізмом CDC (комплемент-залежна цитотоксичність).

-Деплеція клітин-мішеней, що експресують трансмембранний TNF $\alpha$ , опосередкована механізмом ADCC (антитіло-залежна клітинна цитотоксичність).

-Інгібування індукції апоптозу.

Загалом, результати *in vitro* біоаналітичних досліджень, а також аналізів зв'язування з мішенню та рецепторами, показали, що Хайрімоз має таку ж специфічність зв'язування з розчинним і мембранозв'язаним TNF $\alpha$ , як і EU-Humira, а також демонструє порівнянну функціональну нейтралізацію TNF $\alpha$  у порівнянні з EU-Humira та комбінованим діапазоном EU-Humira і US-Humira.

Рівень зв'язування Хайрімоз з комплементним білком C1q був порівняним з EU-Humira та загальною лінійкою оригінального препарату, що визначалося методом ELISA. Афінітет зв'язування до всіх протестованих Fc-рецепторів (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII та FcRn) була зіставною між Хайрімоз, EU-Humira та загальною лінійкою оригінального препарату.

Хайрімоз продемонстрував порівнянну активність з EU-Humira та комбінованим діапазоном EU-Humira і US-Humira у біоаналітичних тестах, що оцінюють функцію Fc-рецепторів (тобто активність ADCC та CDC), а також щодо інгібування апоптозу.

У підсумку, режим лікування протягом 4 тижнів із дворазовим введенням на тиждень у дозі 3 мг/кг продемонстрував чутливу відповідь, яка дозволила виявити потенційно вищу або нижчу ефективність Хайрімоз порівняно з Humira. Це було підтверджено як частковою корекцією клінічних симптомів, так і наявністю ознак покращення гістопатологічного стану суглобів. Крім того, дозування 30 мг/кг було визнано відповідним для використання як позитивний контроль у рамках цього режиму лікування.

У підсумку, статистична оцінка клінічно значущих артритичних та гістопатологічних показників

	<p>продемонструвала подібність між Хайрімос та EU-Humira у трансгенній мишачій моделі артриту Tg197 з експресією людського TNF<math>\alpha</math> (huTNF<math>\alpha</math>). Порівняльне фармакодинамічне дослідження з багаторазовим внутрішньочеревним введенням у трансгенних мишах Tg5453 (GP17-009 (BMC 387))</p> <p>Метою дослідження було порівняння ефективності Хайрімос та EU-Humira щодо зменшення патологічних змін у трансгенній мишачій моделі поліартриту Tg5453 з експресією трансмембранного людського TNF<math>\alpha</math> (huTNF<math>\alpha</math>), індукованого мишачим TNF<math>\alpha</math> (mTNF<math>\alpha</math>), при чутливому режимі дозування.</p> <p>На основі результатів попереднього дослідження з визначення діапазону доз, для цього дослідження було обрано рівні дозування 2,5 та 10 мг/кг як достатньо чутливі для оцінки подібності фармакодинамічної відповіді Хайрімос та EU-Humira. Загалом, ХАЙРІМОЗ та EU-Humira продемонстрували зіставну ефективність у моделі поліартриту, індукованій мишачим TNF<math>\alpha</math> (mTNF<math>\alpha</math>).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p><i>Вторинні фармакодинамічні дослідження не входять до сфери застосування програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC із поправками та керівництва EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p>
3) фармакологія безпеки	<p><i>Дослідження з безпеки фармакологічної дії не входять до сфери застосування програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC із поправками та керівництва EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p> <p>Однак, параметри безпеки фармакологічної дії, що охоплюють серцево-судинну систему, такі як реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) та вимірювання артеріального тиску, були оцінені в рамках дослідження повторного дозування на макаках-крабощах (суполгус монкейс). Жоден із препаратів — ні Хайрімос, ні EU-Humira — не продемонстрував негативного впливу на ці параметри безпеки фармакологічної дії.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p><i>Дослідження фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів не входять до сфери застосування програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC із поправками, керівництва EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1, а також відповідних рекомендацій FDA («Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product», FDA, 2015, включаючи проєкт версії).</i></p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Для оцінки фармакокінетики (ПК) та токсикокінетики (ТК) концентрацію адаліумабу в сироватці</p>

	<p>кролів або мавп виду макак циномольтус визначали за допомогою валідованого імуноферментного аналізу (ELISA).</p> <p>Антитіла до адалімумабу в сироватці кролів та макак циномольтус визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного (ECL) бріджингового аналізу.</p> <p>Метод був повністю валідований відповідно до вимог GLP, включаючи оцінку селективності, специфічності, внутрішньо- та міжсерійної точності та правильності, лінійності, нижньої межі кількісного визначення (LLOQ), верхньої межі кількісного визначення (ULOQ), короткочасної стабільності при кімнатній температурі та при 2–8°C, стабільності після циклів заморожування/розморожування, довготривалої стабільності (до 6 місяців), робастності, тестування на розведення та порівняльного аналізу.</p> <p>Імуноферментний бріджинговий аналіз з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECL) був розроблений для виявлення антитіл проти адалімумабу в зразках сироватки кролів породи NZW та макак циномольтус. Комплекси антитіл до адалімумабу з адалімумабом у сироватці дисоціювали шляхом кислотної обробки, після чого антитіла проти адалімумабу зв'язувалися з планшетом, покритим адалімумабом. Після видалення залишкового вільного адалімумабу проводили другу кислотну обробку, в результаті якої зв'язані антитіла дисоціювали з поверхні планшету. Нейтралізацію здійснювали в присутності двох по-різному мічених молекул адалімумабу: Хайрїмоз-біотин та Хайрїмоз-sulfotag®.</p> <p>Утворений імунний комплекс, що складався з адалімумаб-біотин:антитіло проти адалімумабу:адалімумаб-sulfotag®, зв'язувався з планшетом, покритим стрептавідином, і детектувався за допомогою ECL-реакції. Кількість зареєстрованих сигналів аналізу корелювала з кількістю антитіл проти адалімумабу в сироватці.</p> <p>Метод був повністю валідований відповідно до вимог GLP, включаючи оцінку селективності, внутрішньо- та міжсерійної точності та правильності, лінійності, нижньої межі кількісного визначення (LLOQ), верхньої межі кількісного визначення (ULOQ), короткочасної стабільності при кімнатній температурі та при 2–8 °C, стабільності після циклів заморожування/розморожування, довготривалої стабільності, робастності, тестування на розведення, вплив лікарського засобу, специфічність/підтверджувальний аналіз, включаючи валідацію порогового значення (cut point).</p>
2) всмоктування	<p>Одноразове підшкірне введення в рамках раннього порівняльного фармакокінетичного дослідження у самок кролів (GP17-001 (26024)). Метою дослідження було оцінити фармакокінетику семи</p>

альтернативних формул Хайрімос після підшкірного введення та порівняти її з EU-Humira. Отримані результати були використані для підтримки вибору найбільш відповідної формули Хайрімос для подальшої розробки. Особливу увагу було приділено забезпеченню подібного рівня системної експозиції.

Групам по 15 самок кролів породи NZW вводили одноразову підшкірну ін'єкцію препарату в дозі 10 мг/кг (0,2 мл/кг) на 1-й день — EU-Humira або Хайрімос у семи альтернативних формулах.

Усі протестовані формули Хайрімос продемонстрували загалом порівнянні фармакокінетичні профілі з EU-Humira. Крім того, всі формули Хайрімос показали добрі профілі стабільності, подібні до референтного препарату.

Номінальна формула з буфером адипінової кислоти 20 мМ була використана в наступному порівняльному фармакокінетичному дослідженні, що відповідало вимогам GLP — Одноразове підшкірне введення в рамках порівняльного фармакокінетичного дослідження у самців кролів GP17-004 (8240794) у кролів.

Порівняльне фармакокінетичне дослідження, проведене відповідно до вимог GLP було спрямоване на підтвердження фармакокінетичної подібності між Хайрімос та EU-Humira з використанням репрезентативної формули Хайрімос на основі буфера адипінової кислоти 20 мМ. Аналіз, проведений після завершення дослідження, показав, що фактична концентрація адипінової кислоти становила 23 мМ, тобто була ідентичною до тієї, що використовувалась у дослідженні скринінгу формул GP17-001 (26024). Однак буфер не містив лимонної кислоти.

На відміну від результатів дослідження GP17-001 (26024), де фармакокінетичні параметри Хайрімос у формули з адипіновою кислотою були подібні до EU-Humira, дослідження GP17-004 (8240794) показало приблизно 25% відмінність за показниками  $AUC_{0-168h}$ ,  $AUC_{0-t\ last}$  та  $C_{max}$ .

Наступне порівняльне фармакокінетичне дослідження було проведене з метою визначення подібності фармакокінетичних профілів між Хайрімос у п'яти різних формулах та EU-Humira для підтримки остаточного вибору формули Хайрімос у процесі розробки лікарського засобу. Усі введення здійснювались одним експериментатором.

У дослідженні Одноразове підшкірне введення в рамках фармакокінетичного дослідження у самців кролів (GP17-007 (28088)) було встановлено подібний фармакокінетичний профіль між EU-Humira та Хайрімос у формули з буфером, що містить 23 мМ

	<p>адипінової кислоти та 1,3 мМ лимонної кислоти, тобто у клінічній/комерційній композиції.</p> <p>Крім того, дані з досліджень, у яких використовувалась формула Хайрімос без лимонної кислоти, були визнані релевантними для загальної оцінки подібності, зважаючи на невелику різницю в експозиції між формулами з лимонною кислотою та без неї.</p> <p>Зрештою, висновок щодо порівнянності на рівні діючої речовини (Drug Substance) був підтверджений близькими значеннями експозиції між EU-Humira та Хайрімос у формули, подібній до оригінатора.</p>
3) розподіл	<p><i>Спеціальні дослідження розподілу не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC та настанови ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p>
4) метаболізм	<p><i>Дослідження метаболізму не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC та настанови ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p> <p>Крім того, метаболічні шляхи біотехнологічних лікарських засобів загалом добре вивчені, а їх метаболізм, як очікується, призводить до деградації до малих пептидів та окремих амінокислот.</p>
5) виведення	<p><i>Дослідження виведення не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC та настанови ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p><i>Фармакокінетичні дослідження взаємодії лікарських засобів не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC та настанови ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p><i>Інші фармакокінетичні дослідження не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC та настанови ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p>
<b>4. Токсикологія:</b>	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p><i>Дослідження токсичності при одноразовому введенні не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC (із внесеними змінами) та настанови ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p> <p>Відповідно, спеціальні дослідження токсичності при одноразовому введенні не проводились.</p> <p>Однак, на основі результатів першого введення у дослідженні токсичності при повторному введенні GP17-002 (8240754) Ключове 4-тижневе дослідження токсичності при повторному підшкірному введенні у макак циномольгус з оцінкою токсикокінетики та імуногенності, не було зафіксовано летальних випадків або змін загального стану протягом першої доби після підшкірного введення</p>

	Хайрімос та EU-Humira макакам циномольгус у дозі 100 мг/кг.
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Ключове 4-тижневе дослідження токсичності при повторному підшкірному введенні у макак циномольгус з оцінкою токсикокінетики та імуногенності (Дослідження GP17-002 (8240754))</p> <p>Метою дослідження було порівняння токсикологічного профілю Хайрімос (серія № 1115KC031) та EU-Humira (серія № 90059XD17) після підшкірного введення макакам циномольгус.</p> <p>Вибір дози, режиму введення, тривалості та виду тварин для ключового порівняльного дослідження токсичності при повторному введенні, що відповідає вимогам GLP, узгоджується з параметрами, використаними у дослідженнях, проведених для реєстрації препарату Humira.</p> <p>У жодній з груп Хайрімос або EU-Humira не було зафіксовано несподіваних летальних випадків протягом дослідження. Не спостерігалось жодних ознак, пов'язаних з лікуванням, або впливу на масу тіла, офтальмоскопію, температуру тіла, частоту серцевих скорочень, ЕКГ, артеріальний тиск, клінічну патологію чи масу органів. Основними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були місцеві реакції на шкірі в місцях ін'єкцій у тварин, яким вводили Хайрімос або EU-Humira, порівняно з контролем. Вони характеризувалися макроскопічним почервонінням та незначним збільшенням запальних змін, виявлених мікроскопічно у деяких місцях введення (дерматит, міопатія/міозит, фасціїт/фіброз). Тварини, яким вводили Хайрімос та EU-Humira, показали порівнянну місцеву переносимість, оскільки в обох групах спостерігались запальні ураження в місцях ін'єкцій.</p> <p>Окрім реакцій у місцях введення, не було виявлено макроскопічних або мікроскопічних змін, які можна було б безпосередньо пов'язати з дією адаліумабу, включаючи дослідження лімфатичних вузлів (пахвових, пахових, підщелепних та мезентеріальних).</p> <p>У дослідженні GP17-002 (8240754) було встановлено порівняльний профіль безпеки Хайрімос та EU-Humira у макак циномольгус без системних побічних ефектів. Нових токсичних ефектів для Хайрімос порівняно з Humira не виявлено, а використання іншої буферної системи у Хайрімос порівняно з EU-Humira не вплинуло на порівняльність профілів безпеки та токсикокінетики.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p><i>Дослідження генотоксичності не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/ЕС (із внесеними змінами) та настанови ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1.</i></p>

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<i>Не застосовно</i>
4) канцерогенність:	<i>Дослідження канцерогенності не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC (із внесеними змінами) та настанови 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>Дослідження репродуктивної токсичності та токсичності для розвитку не входять до сфери програми розробки біосимілярів відповідно до Директиви 2001/83/EC (із внесеними змінами) та настанови 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 вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовно</i>
6) місцева переносимість	<p>Місцева переносимість Хайрімоз та EU-Humira порівнювалась при введенні через запланований (підшкірний) та незапланований шляхи введення у самок кролів породи NZW (4 тварини/група) дослідження GP17-008 (30331) [Оцінка місцевої переносимості після одноразового введення у кролів]. Це дослідження було проведене з метою оцінки місцевої переносимості нової формули Хайрімоз, призначеної для комерційного використання (буфер на основі адипінової та лимонної кислот), відповідно до настанови ІСН S6 (R1) «Доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів» (2011).</p> <p>Оскільки основний компонент буферної системи Хайрімоз - адипінова кислота - не є поширеним для препаратів, що вводяться підшкірно, її місцева переносимість також була оцінена в рамках дослідження GP17-008 (30331).</p> <p>На ринку було представлено нову версію попередньо наповненого шприца для EU-Humira та US-Humira з метою покращення місцевої переносимості, яка відрізняється типом голки (заміна товстої голки 27G на тонку 29G при незмінному внутрішньому діаметрі) та відсутністю латексу в ковпачку голки. Відповідно, обидві версії EU-Humira (з голкою 27G та 29G) були включені до дослідження GP17-008 (30331).</p> <p>У жодній з груп не було зафіксовано летальних випадків або ознак системної токсичності.</p>

	<p>Одноразове введення через внутрішньоартеріальний (i.a.), внутрішньовенний (i.v.), підшкірний (s.c.), паравенозний (p.v.) або внутрішньом'язовий (i.m.) шляхи не спричинило місцевих реакцій непереносимості, пов'язаних із введенням Хайрімоз, EU-Humira (з тонкою голкою 29G, без латексу), EU-Humira (з товстою голкою 27G) або буферної формули Хайрімоз.</p> <p>Під час макроскопічного огляду до 3 та 48 годин після введення, а також при некропсії, не було виявлено патологічних змін у місцях ін'єкцій, пов'язаних із тестовими зразками.</p> <p>Гістопатологічне дослідження краюї вени вуха, центральної артерії вуха, а також ділянок p.v., s.c. та i.m. не виявило морфологічних уражень, які можна було б пов'язати з введенням Хайрімоз, EU-Humira (29G або 27G) або буферної формули Хайрімоз.</p> <p>Не було виявлено гістопатологічних змін, пов'язаних із тестовими зразками, у місцях ін'єкцій. Заміна голки у EU-Humira на тоншу версію не мала впливу на місцеву переносимість.</p> <p>Загалом, Хайрімоз у формулі, призначеній для комерційного використання, продемонстрував добру переносимість без лікування-залежних макроскопічних або гістопатологічних змін у місцях введення (s.c., i.a., i.v., p.v., i.m.) та у дренажних лімфатичних вузлах. Переносимість була порівняною з EU-Humira.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Дослідження перехресної реактивності з тканинами є складовою стандартної доклінічної оцінки з метою виявлення потенційного неспецифічного зв'язування. Ці дослідження включають імуногістохімічне або цитохімічне тестування моноклонального антитіла на широкому спектрі нормальних тканин людини відповідно до настанови EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 та FDA Guidance for Industry Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use (1997).</p> <p>Хайрімоз було протестовано на предмет несподіваного неспецифічного зв'язування з епітонами у різних тканинах людини дослідження GP17-005 (8240796) [дослідження реактивності тканин <i>in vitro</i>]. У цьому дослідженні використовувалась формула Хайрімоз без лимонної кислоти; однак, оскільки розчин для ін'єкцій був сильно розведений у третинному буфері, вплив початкової буферної системи вважається незначним. Препарати моноклеарних клітин периферичної крові (PBMC), покриті TNF<math>\alpha</math>, використовувались як позитивний контроль для демонстрації специфічного позитивного імуногістохімічного забарвлення біотинільованим Хайрімоз. Некриті PBMC слугували негативним</p>

	<p>контрольним матеріалом, а білок імуноглобуліну G1 (IgG1) — негативним контрольним антитілом. Для титрування тканин людини були обрані концентрації 2,5, 5 та 10 мкг/мл біотинільованого Хайрімос (серія № 1115KC0310) та білка IgG1. РВМС, покриті TNF<math>\alpha</math>, продемонстрували чітке специфічне позитивне забарвлення. У жодній з досліджених тканин людини не було виявлено неспецифічного забарвлення біотинільованим Хайрімос.</p>
антигенність (утворення антитіл)	<i>Не застосовно</i>
імунотоксичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження механізмів дії	<i>Не застосовно</i>
лікарська залежність	<i>Не застосовно</i>
токсичність метаболітів	<i>Не застосовно</i>
токсичність домішок	<i>Не застосовно</i>
інше	<i>Не застосовно</i>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>З метою підтримки реєстрації Хайрімос як біосиміляру до референтного препарату EU-Humira було проведено порівняльну оцінку неклінічного фармакологічного профілю Хайрімос та Humira. Результати досліджень продемонстрували, що фармакологічний профіль Хайрімос є порівняним із Humira.</p> <p>Зокрема, у <i>in vitro</i> дослідженнях використовувалися ХАЙРІМОЗ, EU-Humira та US-Humira, тоді як <i>in vivo</i> дослідження проводилися з порівнянням ХАЙРІМОЗ та EU-Humira. Порівняльність між US-Humira та EU-Humira була підтверджена на фізико-хімічному, функціональному та клінічному фармакокінетичному рівнях.</p> <p>Порівняльні <i>in vitro</i> дані для ХАЙРІМОЗ, EU-Humira та US-Humira продемонстрували подібну афінність зв'язування до TNF<math>\alpha</math> та до протестованих Fc-рецепторів. Функціональна активність зв'язування, зокрема нейтралізація розчинного та мембранозв'язаного TNF<math>\alpha</math>, була порівняною між усіма трьома препаратами. Крім того, подібні характеристики були виявлені у біоаналізах, що оцінюють функцію Fc-рецепторів (ADCC та CDC), а також у тестах на апоптоз.</p> <p>Додаткове порівняння проводилося з використанням трансгенних мишей Tg197, які експресують людський TNF<math>\alpha</math>, оскільки ця модель поліартриту добре імітує клінічну ситуацію при ревматоїдному артриті. Оцінка ефективності ХАЙРІМОЗ та EU-Humira при чутливому режимі дозування показала однаковий вплив на клінічні симптоми артрити та гістопатологічні зміни в синовіальній оболонці та суглобах. Застосування ін'єкційного розчину з буферною системою, що незначно відрізнялася від комерційної, не вплинуло на результати дослідження, оскільки при внутрішньочеревному введенні така різниця не має клінічно значущого</p>

впливу через високу біодоступність цього шляху введення.

У моделі поліартриту Tg5453, яка експресує виключно трансмембранний huTNF $\alpha$ , як ХАЙРІМОЗ, так і EU-Humira продемонстрували статистично значущу ефективність у зменшенні клінічних проявів запалення та гістопатологічних змін порівняно з групою плацебо. Це спостерігалось при двох рівнях дозування. Водночас, у пізній фазі лікування було зафіксовано дещо нижчу ефективність ХАЙРІМОЗ. Загалом, інгібування прогресування захворювання, спричиненого трансмембранним TNF $\alpha$ , було подібним для ХАЙРІМОЗ та EU-Humira.

У підсумку, порівняльна фізико-хімічна та біологічна характеристика (зв'язування з мішенню та Fc-рецепторами, функціональна активність in vitro) продемонструвала високий ступінь подібності між ХАЙРІМОЗ, EU-Humira та US-Humira. Неклінічні дослідження підтвердили подібні фармакодинамічні ефекти ХАЙРІМОЗ та EU-Humira.

Ключові фармакокінетичні параметри, оцінені для ХАЙРІМОЗ у доклінічних дослідженнях (з використанням тієї ж формули, що застосовувалась у клінічних дослідженнях та призначена для комерційного використання), підтверджують висновок про біоподібність ХАЙРІМОЗ щодо фармакокінетики порівняно з EU-Humira.

Цей висновок додатково підтверджується демонстрацією подібної експозиції при використанні формули ХАЙРІМОЗ, подібної до оригінатора, а також фармакологічною та функціональною подібністю ХАЙРІМОЗ та EU-Humira, встановленою на аналітичному рівні.

Порівняльний пакет токсикологічних даних підтверджує порівняльність ХАЙРІМОЗ та EU-Humira з точки зору профілю безпеки.

Заявник (власник  
реєстраційного посвід-  
чення)

(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)	<i>ХАЙРІМОЗ</i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (повний цикл виробництва) Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія (контроль серії) Єврофіне ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серії) Новартіс Фарма Штайн АГ, Швейцарія (контроль серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Аналітикс Швейцарія АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ, Німеччина (контроль серії) для 50 мг/мл</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 паралельне дослідження з трьох груп для визначення фармакокінетики та безпеки Хайрімоз (GP2017) та Хуміра® (ліцензовано ЄС та США) після однієї підшкірної ін'єкції здоровим пацієнтам Номер дослідження: GP17-101 <b>Номер EudraCT: 2012-004205-27</b></i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший пацієнт був залучений: 16 квітня 2013 р. Останній пацієнт завершив участь: 28 листопада 2014 р.</i>

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	Заплановано було рандомізувати загалом 219 суб'єктів; Завершили: 219 суб'єктів були рандомізовані та отримували досліджуваний препарат.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Продемонструвати фармакокінетичну біоеквівалентність ХАЙРІМОЗ, Хуміри (EU-авторизований продукт) і Хуміри (US-ліцензований продукт) за показниками <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> після одноразової підшкірної (п.ш.) ін'єкції 40 мг (0,8 мл).</p> <p>Другорядні цілі: - Порівняти фармакокінетичні параметри <math>AUC_{0-360h}</math>, кліренс (<math>CL_{0-last}</math>), час до максимальної спостережуваної концентрації в сироватці (<math>t_{max}</math>), константа швидкості елімінації (<math>kel</math>), видимий кінцевий період напіврозпаду елімінаційної фази (<math>t_{1/2}</math>) і залишкова площа (тобто %AUC екстрапольованого) між ХАЙРІМОЗ, Хумірою (EU-авторизований продукт) і Хумірою (US-ліцензований продукт) після одноразової п.ш. ін'єкції 40 мг (0,8 мл). - Описати частоту виникнення імуногенності (антитіла проти препарату [ADAs]) до ХАЙРІМОЗ і Хуміри (EU-авторизованого і US-ліцензованого продуктів) після одноразової п.ш. ін'єкції 40 мг (0,8 мл). - Оцінити і порівняти загальну безпеку, переносимість та місцеву толерантність ХАЙРІМОЗ і Хуміри (EU-авторизованого і US-ліцензованого продуктів) після одноразової п.ш. ін'єкції 40 мг (0,8 мл).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване, подвійно-сліпе, тригрупове паралельне дослідження фази I для визначення фармакокінетики та безпеки ХАЙРІМОЗ і Хуміри (EU-авторизованої та US-ліцензованої) після одноразової підшкірної ін'єкції у здорових пацієнтів.
12. Основні критерії включення	- Чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років включно - Маса тіла від 50,0 до 94,9 кг включно і індекс маси тіла від 19,0 до 29,9 кг/м <sup>2</sup> включно
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ХАЙРІМОЗ: попередньо наповнені шприци 40 мг у 0,8 мл розчину Речовина: адалімумаб Спосіб/Доза: п.ш. ін'єкція 40 мг Номер партії: 7006285
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Хуміра, авторизована в ЄС: Попередньо наповнені шприци 40 мг у 0,8 мл розчину Речовина: адалімумаб Спосіб/Доза: п.ш. ін'єкція 40 мг Номер партії: 14270XD17</p> <p>Хуміра, ліцензована в США: Попередньо наповнені шприци 40 мг у 0,8 мл розчину Речовина: адалімумаб Спосіб/Доза: п.ш. ін'єкція 40 мг Номер партії: 131082E</p>
15. Супутня терапія	Не застосовано

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><i>Фармакокінетика:</i>  <i>ФК змінні:</i>  <i>Наступні фармакокінетичні параметри були визначені з індивідуальних профілів концентрації адалімумабу в сироватці крові з часом:</i>  <i>Stax, tmax, AUC0-360h, AUC0-last, AUC0-inf, %AUCextra, kel, t1/2 і CL0-last.</i>  <i>Аналіз основних змінних:</i>  <i>Основні змінні дослідження — це фармакокінетика адалімумабу за показниками Stax, AUC0-inf і AUC0-last. Усі інші фармакокінетичні параметри вважалися другорядними.</i>  <i>Аналіз другорядних змінних:</i>  <i>Така ж методологія, як і для первинної кінцевої точки, була застосована для аналізу другорядного фармакокінетичного параметра AUC0-360h. Для фармакокінетичного параметра tmax були обчислені оцінки Ходжеса-Леманна для різниць між методами лікування та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) згідно з методикою Мозеса.</i></p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><i>Оцінка безпеки включала побічні явища (ПЯ), показники життєвих функцій, параметри електрокардіограми (ЕКГ), клінічні лабораторні аналізи, результати фізикального огляду та місцеву переносимість у місці ін'єкції. Крім того, оцінювалося утворення антитіл до адалімумабу.</i></p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><i>Оцінка біоеквівалентності базувалася на 90% довірчому інтервалі (ДІ) для співвідношення геометричних середніх (ХАЙРІМОЗ/Хуміра) для AUC0-last, Stax та AUC0-inf концентрації адалімумабу, які повинні були повністю входити в загальні межі біоеквівалентності 0,80-1,25. Цей метод еквівалентний проведенню двох односторонніх тестів на рівні значущості 5%.</i>  <i>Аналізи дисперсії (ANOVA) були виконані на параметрах фармакокінетики (ФК) Stax, AUC0-inf та AUC0-last, перетворених в ln. Розрахунок моделі ANOVA включав лікування, категорію маси тіла та їх взаємодії як фіксовані ефекти. ANOVA включала розрахунок середніх найменших квадратів (LSM) для лікувань. Співвідношення LSM було обчислено за допомогою експоненції LSM отриманих з аналізу відповідних ln трансформованих параметрів ФК. Відповідно двом одностороннім тестам для біоеквівалентності, були виведені 90% ДІ для цих співвідношень для параметрів ФК Stax, AUC0-inf та AUC0-last. Корегування для множинних порівнянь (EU-затверджена та US-ліцензована Хуміра) не використовувалося, оскільки всі нижче наведених нульових гіпотез для трьох основних кінцевих точок мали бути відхилені:</i>  <i>H1: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню ХАЙРІМОЗ і Хуміра (EU-затверджений продукт) для AUC0-last.</i>  <i>H2: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню ХАЙРІМОЗ і Хуміра (US-ліцензований продукт) для AUC0-last.</i>  <i>H3: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню Хуміра (US-ліцензований продукт) і Хуміра (EU-затверджений продукт) для AUC0-last.</i>  <i>H4: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню ХАЙРІМОЗ і Хуміра (EU-затверджений продукт) для Stax.</i>  <i>H5: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню ХАЙРІМОЗ і Хуміра (US-ліцензований продукт) для Stax.</i></p>

	<p><i>H6: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню Хуміра (US-ліцензований продукт) і Хуміра (EU-затверджений продукт) для Стах.</i></p> <p><i>H7: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню ХАЙРІМОЗ і Хуміра (EU-затверджений продукт) для AUC0-inf.</i></p> <p><i>H8: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню ХАЙРІМОЗ і Хуміра (US-ліцензований продукт) для AUC0-inf.</i></p> <p><i>H9: Нульова гіпотеза, що відповідає співвідношенню Хуміра (US-ліцензований продукт) і Хуміра (EU-затверджений продукт) для AUC0-inf.</i></p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><i>Демографічні та вихідні характеристики, зокрема вага тіла пацієнтів, були добре збалансовані між групами лікування.</i></p> <p><i>Не було клінічно значущих висновків щодо медичного анамнезу або попереднього лікування. Результати скринінгу на наркотики та алкоголь були негативними для всіх пацієнтів при первинному обстеженні та на День -1. Результати серологічних параметрів та тесту Quantiferon® TB Gold при первинному обстеженні були негативними для всіх пацієнтів. Результати тесту на вагітність були негативними при первинному обстеженні та на День -1 для всіх жінок.</i></p> <p><i>Згідно з протоколом, всі учасники були класифіковані як здорові. Всі пацієнти відповідали критеріям включення та виключення.</i></p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><i>Основні результати фармакокінетичних (ФК) досліджень:</i></p> <p><i>П'ять з дев'яти статистичних гіпотез були відхилені відповідно до плану. При порівнянні ХАЙРІМОЗ і US-ліцензованої Хуміра, результати показали, що 90% довірчі інтервали співвідношень геометричних середніх для основних ФК параметрів Стах, AUC0-last і AUC0-inf коливались від 0,8273 до 1,1362 і, відповідно, знаходились в межах стандартного інтервалу біоеквівалентності 0,8-1,25. Ці результати демонструють, що основні ФК параметри є біоеквівалентними між ХАЙРІМОЗ і US-ліцензованою Хумірою.</i></p> <p><i>При порівнянні ХАЙРІМОЗ і EU-авторизованої Хуміра, результати показали, що верхня межа 90% довірчих інтервалів співвідношень геометричних середніх для основних кінцевих точок ФК AUC0-last і AUC0-inf перевищувала 1,25; лише довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх для Стах залишався в межах стандартного інтервалу біоеквівалентності 0,8-1,25. Отже, для основних ФК параметрів AUC0-last і AUC0-inf, біоеквівалентність між ХАЙРІМОЗ і EU-авторизованою Хумірою не була продемонстрована.</i></p> <p><i>Що стосується порівняння основних ФК параметрів AUC0-last і AUC0-inf, верхня межа 90% довірчих інтервалів співвідношень геометричних середніх US-ліцензованої Хуміра порівняно з EU-авторизованою Хумірою перевищувала 1,25, і лише довірчий інтервал для співвідношення геометричних середніх для Стах був в межах стандартного інтервалу біоеквівалентності 0,8-1,25. На основі цих результатів, для основних ФК параметрів AUC0-last і AUC0-inf, біоеквівалентність між US-ліцензованою і EU-авторизованою Хумірою не була продемонстрована.</i></p> <p><i>Вторинні результати фармакокінетичних (ФК) досліджень:</i></p> <p><i>90% довірчі інтервали співвідношень геометричних середніх для AUC0-360h були між 0,9812 і 1,2360 і знаходяться в межах стандартного інтервалу біоеквівалентності 0,8-1,25; цей результат демонструє, що вторинна</i></p>

	<p>кінцева точка ФК AUC0-360h є біоеквівалентною між ХАЙРІМОЗ і EU-авторизованою та US-ліцензованою Хумірою.</p> <p>Медіана tmax для адалімумабу в сироватці коливалася між 144 і 168 годинами після введення дози, t1/2 коливалася між 260 і 324 годинами і обидва параметри tmax та t1/2 були подібними для ХАЙРІМОЗ і обох груп лікування US-ліцензованою та EU-авторизованою Хумірою. Крім того, клінічно значущих змін фармакокінетичної очищеності (CL) між трьома групами лікування не було.</p>
21. Результати безпеки	<p>Одиничне введення ХАЙРІМОЗ, EU-авторизованої Хуміра або US-ліцензованої Хуміра було безпечним та добре переносилося здоровими чоловіками та жінками. Не було виявлено клінічно значущих змін у життєво важливих показниках, ЕКГ або місцевій переносимості в місці ін'єкції. В цілому у п'ятнадцяти пацієнтів були зафіксовані клінічно значущі лабораторні показники, які були зареєстровані як побічні ефекти, що з'явилися під час лікування (TEAE). Ніяких тенденцій в жодному з цих показників безпеки не спостерігалось. Частота позитивних результатів на антитіла до препарату після лікування ХАЙРІМОЗ (67%) була схожою в порівнянні з EU-авторизованою Хумірою (75%) та US-ліцензованою Хумірою (68%). Частота нейтралізуючих антитіл була аналогічною при лікуванні ХАЙРІМОЗ (60%) та в групах порівняння (63% для EU-авторизованої Хуміра та 51% для US-ліцензованої Хуміра).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Порівняння пар між трьома продуктами показали:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Порівняння ХАЙРІМОЗ та US-ліцензованої Хуміра показало, що співвідношення та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) знаходяться в межах біоеквівалентності 80-125% для основних фармакокінетичних (ФК) параметрів Cmax, AUC0-last та AUC0-inf, що вказує на біоеквівалентність між двома продуктами.</li> <li>- Порівняння ХАЙРІМОЗ та EU-авторизованої Хуміра показало, що співвідношення та відповідні 90% ДІ знаходяться в межах попередньо визначених меж біоеквівалентності 80-125% для ФК параметра Cmax. Співвідношення та відповідні 90% ДІ не знаходяться в межах біоеквівалентності для ФК параметрів AUC0-last та AUC0-inf.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняння Хуміра, ліцензованого в США, та Хуміра, авторизованого в ЄС, показало, що співвідношення та довірчі інтервали (ДІ) знаходяться в межах біоеквівалентності для фармакокінетичного параметра Cmax. Співвідношення та відповідні ДІ не знаходяться в межах біоеквівалентності для фармакокінетичних параметрів AUC0-last та AUC0-inf.</li> <li>• Для вторинного фармакокінетичного параметра AUC0-360h співвідношення та відповідні ДІ знаходяться в межах біоеквівалентності між усіма трьома продуктами.</li> <li>• Медіана tmax, геометричне середнє t1/2 та геометричне середнє кліренсу (CL) для адалімумабу в сироватці були схожими у групі ХАЙРІМОЗ та у обох групах лікування Хуміра.</li> <li>• Одноразове введення ХАЙРІМОЗ, Хуміра, авторизованого в ЄС, або Хуміра, ліцензованого в США, було безпечним та добре переносилося здоровими чоловіками та жінками.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В цілому типи та частота виникнення побічних ефектів (TEAEs) були схожими для ХАЙРІМОЗ, Хуміра, авторизованого в ЄС, та Хуміра, ліцензованого в США.</li> <li>• Не було загальних тенденцій або клінічно значущих змін, виявлених у лабораторних параметрах, життєво важливих показниках, ЕКГ або місцевій переносимості в місці ін'єкції.</li> <li>• Введення ХАЙРІМОЗ, Хуміра, авторизованого в ЄС, або Хуміра, ліцензованого в США, призвело до значного розвитку антитіл (ADAs). Схожі пропорції суб'єктів у трьох дослідних групах розвинули ADAs. ADAs, здається, не мали очевидного впливу на первинний фармакокінетичний показник <math>C_{max}</math> та вторинний фармакокінетичний показник <math>AUC_{0-360h}</math>. ADAs, здається, мали найбільш значний вплив на первинні фармакокінетичні показники <math>AUC_{0-last}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;">   (підпис)  Корновська А.В.  (П. І. Б.) </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>

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)	<i>ХАЙРІМОЗ</i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (повний цикл виробництва) Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія (контроль серії) Єврофіне ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серії) Новартіс Фарма Штайн АГ, Швейцарія (контроль серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Аналітикс Швейцарія АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ, Німеччина (контроль серії) для 50 мг/мл</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, одноразове, тригрупове паралельне дослідження для визначення фармакокінетики та безпеки Хайрімоз (GP2017), Хуміра®<sup>®</sup>, дозволеного в ЄС, та Хуміра®<sup>®</sup>, ліцензованого в США, після одноразової підшкірної ін'єкції у здорових чоловіків. Номер дослідження: GP17-104 ЕндраСТ номер: 2015-000579-28</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший учасник залучений: 23-липня-2015 (перше відвідування першого учасника)</i>

	<i>Останній учасник завершив: 04-травня-2016 (останнє відвідування останнього учасника), 12-травня-2016 (останнє оцінювання під час подальшого спостереження).</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Німеччина</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>Планувалося рандомізувати загалом 318 учасників Частина дослідження щодо визначення безпечності завершили усі 318 учасників Частина дослідження щодо фармакокінетики закінчили 306 учасників.</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Основною метою було продемонструвати фармакокінетичну (ФК) біоеквівалентність (90% довірчий інтервал (ДІ) відношення геометричних середніх значень у межах [0,8-1,25]) для ХАЙРІМОЗ та EU-Хуміра, а також ФК біоеквівалентність для EU-Хуміра і US-Хуміра за параметрами <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math> після одноразової підшкірної ін'єкції 40 мг/0,8 мл адалімумабу здоровим дорослим чоловікам. Основним вторинним завданням, оціненим у цьому дослідженні, було порівняти ФК параметр <math>AUC_{0-360h}</math> для ХАЙРІМОЗ, EU-Хуміра та US-Хуміра. Вторинні завдання, оцінені у цьому дослідженні, включали: порівняння ФК параметра <math>AUC_{0-last}</math> для ХАЙРІМОЗ, EU-Хуміра та US-Хуміра; порівняння ФК параметрів ХАЙРІМОЗ і US-Хуміра за параметрами <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math>; порівняння ФК параметрів, таких як <math>\%AUC_{extra}</math>, <math>CL_{0-last}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>kel</math> і <math>t_{1/2}</math> для ХАЙРІМОЗ, EU-Хуміра і US-Хуміра; оцінка імуногенності ХАЙРІМОЗ, EU-Хуміра і US-Хуміра за показником частоти виникнення антитіл до препарату проти адалімумабу після одноразової підшкірної ін'єкції 40 мг/0,8 мл адалімумабу; і оцінка загальної безпеки, переносимості та місцевої переносимості ХАЙРІМОЗ, EU-Хуміра і US-Хуміра. Дослідження було завершено відповідно до протоколу.</i>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Це дослідження було одноцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням фармакокінетики (ФК) з паралельними групами, яке включало три терапевтичні варіанти для оцінки фармакокінетики, безпеки та імуногенності ХАЙРІМОЗ, EU-Хуміра та US-Хуміра у 318 здорових дорослих чоловіків. Після періоду обстеження допустимі учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 до однієї з трьох терапевтичних груп і стратифіковані за категорією маси тіла. Всі учасники отримали одну підшкірну ін'єкцію ХАЙРІМОЗ, EU-Хуміра або US-Хуміра вранці першого дня. Учасники були ізольовані до 10-го дня. Після 10-го дня учасники поверталися до клінічного центру на умовах амбулаторного лікування для запланованих оцінок фармакокінетики, імуногенності та безпеки до 72-го дня.</i>
12. Основні критерії включення	<i>Допустима популяція дослідження складалася із здорових чоловіків віком від 18 до 55 років, включно. Здорові добровольці представляють відповідну популяцію для оцінки біоеквівалентності продуктів адалімумабу, оскільки для оцінки фармакокінетики (ФК) немає доказів того, що рівні експресії фактора некрозу пухлин (TNF) впливають на ПК адалімумабу, що відображається в його лінійній фармакокінетичній поведінці. Для забезпечення більш однорідної популяції були включені лише здорові чоловіки.</i>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ХАЙРІМОЗ, розчин для ін'єкції, 40 мг/0,8 мл Номер партії упаковки: С1065501 (12-березня-2016) Номер партії препарату: 7007467 Тривалість лікування: Учасники отримували одноразову підшкірну ін'єкцію дози 40 мг/0,8 мл адалімумабу на один день дозування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	EU- Хуміра, розчин для ін'єкції 40 мг/0,8 мл Номер партії упаковки: С1065503 (31-серпня-2016) Номер партії препарату: 45018XD05 US- Хуміра, розчин для ін'єкції, 40 мг/0,8 мл Номер партії упаковки: С1065502 (31-липня-2016) Номер партії препарату: 1030241
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика: Наступні параметри фармакокінетики (ФК) були розраховані для кожного учасника шляхом неконцентраційного аналізу (використовували Phoenix WinNonlin версії 6.3) для рівнів адалімумабу в сироватці.</p> <p>Фармакокінетичні параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>C_{max}</math>: максимальна спостережувана концентрація в сироватці [нг/мл]</li> <li>- <math>AUC_{0-inf}</math>: площа під кривою концентрація-тривалість у сироватці, виміряна від часу введення препарату та екстрапольована до нескінченності [нг x год/мл]</li> <li>- <math>AUC_{0-360h}</math>: площа під кривою концентрація-тривалість у сироватці, виміряна від часу введення препарату до 360 годин [нг x год/мл]</li> <li>- <math>AUC_{0-last}</math>: площа під кривою концентрація-тривалість у сироватці, виміряна від часу введення препарату до останньої вимірюваної концентрації [нг x год/мл]</li> <li>- <math>\%AUC_{extra}</math>: відсоток <math>AUC_{0-inf}</math>, що отриманий з екстраполяції від <math>t_{last}</math> до нескінченності</li> <li>- <math>CL_{0-last}</math>: системний кліренс, розрахований як доза, поділена на <math>AUC_{0-last}</math> [мл/год]</li> <li>- <math>t_{max}</math>: час до максимальної спостережуваної концентрації в сироватці [год]</li> <li>- <math>k_{el}</math>: константа швидкості елімінації [1/год]</li> <li>- <math>t_{1/2}</math>: видима термінальна половина життя фази елімінації [год]</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки включала фіксацію всіх побічних реакцій (AE), включаючи серйозні побічні реакції (SAEs) з їхньою тяжкістю та зв'язком із досліджуваним лікарським препаратом (IMP). Оцінки також включали регулярний моніторинг гематології, біохімії крові та коагуляції, які виконувалися в місцевій лабораторії контрактної дослідницької організації, в той час як оцінки сечі виконувалися на місці проведення дослідження.</p> <p>Формування антитіл проти препарату (ADA) та подальша оцінка їх специфічності та нейтралізуючого ефекту (формування нейтралізуючих антитіл), аналізованих за допомогою імуноаналізу, проводилася Спонсором.</p> <p>Регулярні оцінки життєвих показників, фізичного стану, ЕКГ з 12-ма відведеннями, місцевої переносимості (оціненої учасником за допомогою візуальної аналогової шкали та дослідником за допомогою оцінки реакції на місці ін'єкції) та маси тіла також проводилися.</p>

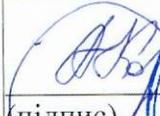
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>План статистичного аналізу (SAP) був розроблений відділом біостатистики призначеної контрактної дослідницької організації та завершений до закриття бази даних і розкриття лікування.</p> <p>Для аналізу та презентації даних дослідження були використані наступні набори аналізів:</p> <p>Набір аналізу безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Всі рандомізовані учасники, які отримали досліджуваній лікарський препарат (ІМР) хоча б раз і мали хоча б одну оцінку безпеки після базового рівня, будуть включені в оцінку безпеки. Учасники будуть аналізовані відповідно до фактично отриманого лікування (ХАЙРІМОЗ, EU- Хуміра, або US- Хуміра). Зазначимо, що твердження про те, що учасник не мав жодних побічних реакцій, також становить оцінку безпеки.</li> <li>- Набір аналізу фармакокінетики (ФК): Включає всіх учасників, які отримали ІМР, були негативними щодо ADA до введення дози та завершили випробування без значного протокольного відхилення, яке могло б вплинути на результат ФК (наприклад, неприпустиме супутнє лікування, порушення релевантних критеріїв включення/виключення, відсутність або ненадійні параметри ФК).</li> </ul> <p>Набір аналізу ФК був використаний для аналізу кінцевих точок ФК.</p> <p>Демографічні дані учасників та інші базові характеристики: Для демографічних та інших базових характеристик, а також відповідної медичної історії/поточних медичних станів були надані таблиці зведень за учасниками та підсумовані за терапевтичними групами. Категоричні дані були представлені у вигляді частот і відсотків. Знаменник для відсотків представляє кількість учасників у наборі аналізу безпеки для кожної терапевтичної групи або загалом, відповідно.</p> <p>Лікування: Адміністрування досліджуваного лікарського препарату було підсумовано та наведено за терапевтичними групами. Були надані таблиці зведень для супутніх медикаментів та відповідних не медикаментозних терапій до і після початку лікування ХАЙРІМОЗ, EU- Хуміра або US- Хуміра за терапевтичними групами. Уся інформація, що стосується лікування, також була наведена за терапевтичними групами.</p> <p>Аналіз основних змінних: Аналіз основної кінцевої точки базувався на наборі аналізу фармакокінетики (ФК). Основні змінні <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> порівнювалися між ХАЙРІМОЗ та EU- Хуміра, а також між EU- Хуміра та US- Хуміра.</p> <p>Статистична гіпотеза, модель та метод аналізу: Оцінка біоеквівалентності базувалася на 90 % довірчих інтервалах (ДІ) для відношення геометричних середніх (ХАЙРІМОЗ/EU- Хуміра) та (EU- Хуміра/US- Хуміра) щодо <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> концентрацій адалімумабу, які повинні були лежати в межах біоеквівалентності від 0,80 до 1,25. Модель аналізу коваріації (ANCOVA), використана для основного аналізу, включала лікування як фіксований ефект та масу тіла (день -1) як коваріацію. ANCOVA включала розрахунок середніх найменших квадратів (LSM) для лікувань. Відношення LSM розраховувалися за допомогою експоненціації різниці в LSM з аналізу відповідних логарифмічно трансформованих ФК параметрів. Відповідно до двох односторонніх тестів на біоеквівалентність, 90% ДІ для цих відношень були отримані для ФК параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>. Відповідно до ієрархічної процедури</p>
-------------------------------	--

	<p>тестування, біоеквівалентність між ХАЙРІМОЗ та EU- Хуміра (H01 та H02) тестувалася спочатку. Після відхилення гіпотези H01 та H02, аналіз продовжував оцінку біоеквівалентності між EU- Хуміра та US- Хуміра (H03 та H04). Таким чином, загальна помилка першого типу була контролювана, і коригування щодо множинності рівня значущості не було потрібне.</p> <p>Аналіз вторинних змінних: Всі ключові вторинні змінні та вторинні ФК параметри були підсумовані за терапевтичними групами, категоріями маси тіла та підгрупами ADA (позитивні/негативні) використовуючи описову статистику. Боксплоти для AUC0-last та AUC0-360h були представлені за лікуванням та підгрупою ADA (позитивні/негативні). Всі ФК параметри були наведені за учасниками. Формального статистичного порівняння вторинних ФК кінцевих точок не проводилося.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні дані та базові характеристики, зокрема вага учасників, були добре збалансовані між терапевтичними групами на основі набору аналізу безпеки. У загальній популяції дослідження середній вік становив 37,2 роки, переважно білої раси (306 учасників [96,2%]), і не іспанського або латиноамериканського етносу (311 учасників [97,8%]). Середня вага тіла складала 79,25 кг, а середній індекс маси тіла (ВМІ) був 24,74 кг/м<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати фармакокінетики:</p> <p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Біоеквівалентність була продемонстрована між ХАЙРІМОЗ та EU- Хуміра за параметрами C<sub>max</sub> та AUC0-inf, при цьому відношення геометричних середніх LSM становили відповідно 1,05 та 1,04, а 90% довірчі інтервали (ДІ) відношень знаходилися в межах попередньо визначеного біоеквівалентного діапазону від 0,80 до 1,25.</li> <li>- Біоеквівалентність була продемонстрована між EU- Хуміра та US- Хуміра за параметрами C<sub>max</sub> та AUC0-inf, при цьому відношення геометричних середніх LSM становили відповідно 0,95 та 1,04, а 90% довірчі інтервали (ДІ) відношень знаходилися в межах попередньо визначеного біоеквівалентного діапазону від 0,80 до 1,25.</li> </ul> <p>Всі підтримуючі аналізи для основної мети додатково підтвердили біоеквівалентність між ХАЙРІМОЗ і EU- Хуміра та EU- Хуміра і US- Хуміра. Аналізи для основної мети були виконані з використанням різних статистичних моделей, які включали індекс маси тіла (ІМТ), категорію маси тіла або без коваріації, а також корекцію білків або включення сильно екстрапольованих значень AUC0-inf; всі ці аналізи додатково підтвердили, що 90% довірчі інтервали (ДІ) відношень знаходяться в межах попередньо визначеного біоеквівалентного діапазону від 0,80 до 1,25 для ХАЙРІМОЗ і EU- Хуміра та EU- Хуміра і US- Хуміра.</p> <p>Основні вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ключові вторинні аналізи підтримали демонстрацію біоеквівалентності між ХАЙРІМОЗ і EU- Хуміра та EU- Хуміра і US- Хуміра. Це включало AUC0-360h для всіх трьох парних порівнянь (ХАЙРІМОЗ vs. EU- Хуміра, EU- Хуміра vs. US- Хуміра та ХАЙРІМОЗ vs. US- Хуміра), 90% ДІ відношень геометричних LSM знаходилися в межах від 0,80 до 1,25.</li> </ul> <p>Вторинні завдання:</p>

	<p>- За параметром <i>AUC0-last</i> для всіх трьох парних порівнянь (ХАЙРІМОЗ vs. EU- Хуміра, EU- Хуміра vs. US- Хуміра та ХАЙРІМОЗ vs. US- Хуміра), 90% ДІ відношень геометричних LSM знаходилися в межах від 0,80 до 1,25.</p> <p>- За параметрами <i>Stax</i> та <i>AUC0-inf</i> для ХАЙРІМОЗ vs. US- Хуміра, 90% ДІ відношень геометричних LSM знаходилися в межах від 0,80 до 1,25.</p> <p>- Усі вторинні аналізи підтримали висновки, що ХАЙРІМОЗ і EU- Хуміра є біоеквівалентними, EU- Хуміра і US- Хуміра та ХАЙРІМОЗ і US- Хуміра є біоеквівалентними.</p> <p>Аналіз підгруп:</p> <p>- Аналіз підгруп ADA підтвердив демонстрацію біоеквівалентності між ХАЙРІМОЗ і EU- Хуміра та EU- Хуміра і US- Хуміра. Коли дані були проаналізовані за підгрупами ADA негативні та ADA позитивні, за параметрами <i>Stax</i>, <i>AUC0-inf</i>, <i>AUC0-360h</i> та <i>AUC0-last</i> для всіх трьох парних порівнянь (ХАЙРІМОЗ vs. EU- Хуміра, EU- Хуміра vs. US- Хуміра та ХАЙРІМОЗ vs. US- Хуміра), 90% ДІ відношень геометричних LSM знаходилися в межах від 0,80 до 1,25.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, одноразове введення ХАЙРІМОЗ, EU- Хуміра та US- Хуміра було безпечним і добре переносилося здоровими чоловіками:</p> <p>- Загалом, частота та характер побічних реакцій (ПР) були подібними між терапевтичними групами. Більшість (188 [59,1 %] учасників) ПР, які були повідомлені під час дослідження, були підозрювані щодо пов'язаності з досліджуваним лікуванням з подібною частотою між усіма терапевтичними групами. Більшість ПР були або легкі, або помірні, і загалом 3 учасники мали тяжкі ПР протягом дослідження. Жоден з тяжких ПР не був підозрюваний щодо пов'язання з досліджуваним лікуванням. Більшість ПР були вирішені до кінця дослідження. Загалом, у всіх терапевтичних групах, найбільш часто уражена основна система органів (SOC) була «інфекції та зараження», і також включала найбільш часто уражений переважний термін – назофарингіт.</p> <p>- Загалом 2 учасники мали серйозні побічні реакції (СПР) («ангіоневротичний набряк», підозрюваний щодо пов'язання з лікуванням ХАЙРІМОЗ, і «перелом шийки стегнової кістки», не пов'язаний з лікуванням, у групі US- Хуміра), однак, жоден з учасників не був виключений з дослідження через ці СПР.</p> <p>- Не було виявлено клінічно значущих змін після введення дози або різниць між терапевтичними групами. Загалом, кількість учасників з клінічно значущими аномаліями щодо лабораторних показників (4 учасники в групі ХАЙРІМОЗ, 3 учасники в групі US- Хуміра і 2 учасники в групі EU- Хуміра), життєвих показників (2 учасники в групі ХАЙРІМОЗ, 1 учасник в групі US- Хуміра) і фізичного огляду (1 учасник в групі ХАЙРІМОЗ) була низькою без значущих різниць між терапевтичними групами. Параметри ЕКГ не показали жодних клінічно значущих аномалій. Частота реакцій на місці ін'єкції та болю на місці ін'єкції була низькою, а їх інтенсивність – помірною, без значущих різниць між терапевтичними групами.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На завершення, результати цього дослідження показали, що ХАЙРІМОЗ є біоеквівалентним до EU- Хуміра, а EU- Хуміра є біоеквівалентним до US- Хуміра. Крім того, для груп лікування ХАЙРІМОЗ проти US- Хуміра, 90% довірчі інтервали (ДІ) для <i>Stax</i> та <i>AUC0-inf</i> знаходилися в межах від 0,80</p>

до 1,25. Не було виявлено значущих різниць у безпеці, переносимості та імуногенності серед груп лікування ХАЙРІМОЗ, EU- Хуміра та US- Хуміра.

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 №3**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ХАЙРІМОЗ</i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (повний цикл виробництва) Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія (контроль серії) Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серії) Новартіс Фарма Штайн АГ, Швейцарія (контроль серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Аналітике Швейцарія АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ, Німеччина (контроль серії) для 50 мг/мл</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, багатоцентрове дослідження для демонстрації еквівалентної ефективності та порівняння безпеки та імуногенності біосиміляру адалімумабу Хайрیمоз (GP2017) і Хуміра® у пацієнтів з середньо вираженим та тяжким хронічним бляшковим псоріазом. Номер дослідження: GP17-301 / GPN017A2301 (ADACCESS) EudraCT номер: 2013-000747-11</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза III</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший пацієнт залучений: 18-грудня-2013 (Перша візит пацієнта) Останній пацієнт завершив: 25-лютого-2016 (Остання візит пацієнта); 04-березня-2016 (Останній наступний контроль пацієнта)</i>

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія, Франція, Словаччина та США.
9. Кількість досліджуваних	У дослідженні планувалося рандомізувати приблизно 448 пацієнтів. Загалом 661 пацієнт був обстежений у 76 дослідницьких центрах, і 465 пацієнтів (з 73 дослідницьких центрів) були рандомізовані для отримання одного з лікувань ХАЙРІМОЗ або Хуміра. Закінчили: 465 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Цілі:</b></p> <p><b>Основна мета (Період лікування 1: Рандомізація до 17-го тижня):</b>  Основною метою цього дослідження було продемонструвати еквівалентну ефективність ХАЙРІМОЗ та Хуміра у пацієнтів із середньо вираженим та тяжким хронічним бляшковим псоріазом щодо показника відповіді PASI 75 на 16-му тижні. Цю основну мету слід було продемонструвати шляхом порівняння всіх пацієнтів, які отримували лікування Хуміра, та пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ, а також шляхом порівняння пацієнтів, які отримували лікування US-Хуміра, та пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ.</p> <p><b>Основна вторинна мета (Період лікування 1: Рандомізація до 17-го тижня):</b>  Основною вторинною метою було порівняти відносну зміну від базового рівня до 16-го тижня у неперервній шкалі PASI у пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ або Хуміра. Цю основну вторинну мету слід було продемонструвати шляхом порівняння всіх пацієнтів, які отримували лікування Хуміра, та пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ, а також шляхом порівняння пацієнтів, які отримували лікування US-Хуміра, та пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ.</p> <p><b>Вторинні цілі (Період лікування 1: Рандомізація до 17-го тижня)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- порівняння балів PASI; показники відповіді PASI50, PASI75, PASI90 та PASI100; оцінка глобального стану від дослідника (IGA) та якість життя, пов'язана зі здоров'ям (індекс якості життя при дерматологічних захворюваннях [DLQI], опитувальник стану здоров'я EQ-5D™-5L; індекс інвалідності за анкетною оцінкою стану здоров'я [HAQ-DI®]) у пацієнтів, що приймали ХАЙРІМОЗ та Хуміра;</li> <li>- порівняння клінічної безпеки та переносимості ХАЙРІМОЗ та Хуміра, оціненої за показниками життєдіяльності, клінічними лабораторними змінними, електрокардіограмою, моніторингом побічних ефектів (АЕ) та порівняння частоти та тяжкості реакцій на місці ін'єкції (ISRs);</li> <li>- порівняння фармакокінетики (ФК) ХАЙРІМОЗ та Хуміра за концентраціями в сироватці до розподілу;</li> <li>- порівняння імуногенності, визначеної шляхом вимірювання рівня утворення антитіл до препарату (ADA) проти ХАЙРІМОЗ та Хуміра.</li> </ul> <p><b>Вторинна мета у Періоді переходу (17-й тиждень до 23-го тижня)</b>  Вторинна мета у Періоді переходу була оцінити перехід від US-Хуміра до ХАЙРІМОЗ за загальним станом безпеки, гіперчутливості або імуногенності.</p> <p><b>Вторинна мета у всьому дослідженні (Рандомізація до 51-го тижня)</b>  Вторинна мета у всьому дослідженні була порівняти ефективність, довгострокову безпеку та імуногенність даних від пацієнтів, які</p>

	<p>безперервно отримували лікування ХАЙРІМОЗ, з даними від пацієнтів, які безперервно отримували лікування Хуміра.</p> <p>Вторинна мета у Періоді лікування 2 та Періоді продовження (17-й тиждень до 51-го тижня)</p> <p>Вторинна мета у Періоді лікування 2 та Періоді продовження була порівняти ефективність, довгострокову безпеку та імуногенність об'єднаних даних від пацієнтів, які зазнали повторних змін з 17-го тижня до 51-го тижня, з даними від пацієнтів, які безперервно отримували лікування ХАЙРІМОЗ або Хуміра.</p>
<p>II. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, контрольованим порівняльним дослідженням з підтвердженням ефективності та безпеки (Фаза III) для оцінки еквівалентної ефективності, безпеки та імуногенності пропонованого біосиміляру ХАЙРІМОЗ та Хуміра до 51 тижня у пацієнтів із середньо вираженим та тяжким хронічним бляшковим псоріазом. Крім того, довгострокові ефекти, включаючи безпеку та імуногенність до 51 тижня та вплив повторного переходу між ХАЙРІМОЗ та Хуміра, мали бути проаналізовані. Дослідження складалося з 4 періодів:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Період скринінгу розпочинався після того, як пацієнт надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Він закінчувався на момент візиту з рандомізацією.</li> <li>2. Період лікування 1 (Рандомізація до 17-го тижня) розпочинався на момент рандомізації та закінчувався перед введенням досліджуваного препарату на 17-му тижні. Допущені пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групи лікування ХАЙРІМОЗ або Хуміра. Рандомізація була стратифікована за вагою тіла (&lt;90 кг або ≥90 кг), за попередньою системною терапією псоріазу («без попередньої системної терапії» або «будь-яка попередня системна терапія»), та за регіоном (США або ЄС). Пацієнти отримували або ХАЙРІМОЗ, або Хуміра підшкірно як початкову дозу 80 мг на візиті з рандомізацією, а потім дозу 40 мг кожні два тижні, починаючи з 1-го тижня, для ще 8 доз у загальному до 15-го тижня.</li> <li>3. Період лікування 2 (17-й тиждень до 35-го тижня) розпочинався на 17-му тижні та закінчувався на 35-му тижні, перед введенням наступної дози досліджуваного препарату. Лише пацієнти, які досягли принаймні відповіді PASI50 на 16-му тижні, кваліфікувалися для входу в Період лікування 2. На 17-му тижні кваліфіковані пацієнти з обох груп лікування були повторно рандомізовані у співвідношенні 2:1, щоб або залишалися на своєму початковому досліджуваному лікуванні, або отримувати ХАЙРІМОЗ або Хуміра протягом 3 періодів по 6 тижнів кожен, до 35-го тижня. Повторна рандомізація була стратифікована лише за регіоном (США або ЄС).</li> <li>4. Період продовження (35-й тиждень до 51-го тижня) розпочинався на момент введення досліджуваного препарату на 35-му тижні та закінчувався на 51-му тижні. Протягом цього періоду пацієнти отримували те саме досліджуване лікування, що і в Періоді лікування 1. Пацієнти були рандомізовані на 1-й день для отримання ХАЙРІМОЗ або Хуміра (пацієнти, залучені в США, отримували US-Хуміра, а пацієнти, залучені в Європі, отримували EU-Хуміра) та отримали початкову дозу 80 мг підшкірно, після чого отримували дози по 40 мг підшкірно кожні два</li> </ol>

	<p>тижні з 1-го тижня до 49-го тижня. Основна кінцева точка ефективності (показник відповіді PASI 75) була проаналізована на 16-му тижні.</p> <p>US-Хуміра та EU-Хуміра обидва використовувалися як порівняльне лікування в цьому дослідженні. Обидва препарати, US-Хуміра та EU-Хуміра, були авторизовані регуляторними органами з дотриманням подібних наукових та регуляторних стандартів (FDA та EMA).</p> <p>Тристороння аналітична та функціональна схожість US-Хуміра, EU-Хуміра та ХАЙРІМОЗ була продемонстрована. Ці аналітичні та функціональні дані були доповнені клінічними даними фармакокінетики (ФК), які також порівнювали всі три препарати. Тому об'єднання даних пацієнтів, які лікувалися US-Хуміра, та пацієнтів, які лікувалися EU-Хуміра, є обґрунтованим, і об'єднані дані представлені як єдина група лікування Хуміра.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Допустима популяція пацієнтів складалася з дорослих чоловіків і жінок, яким було щонайменше 18 років і які мали активний, але клінічно стабільний середньо виражений або тяжкий хронічний бляшковий псоріаз.</p> <p>Допущені пацієнти повинні були мати показник PASI щонайменше 12, показник IGA щонайменше 3, і загальну уражену площу поверхні тіла (BSA) щонайменше 10 % на момент рандомізації. Попереднє застосування адалімумабу не дозволялося.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ХАЙРІМОЗ вводився у вигляді підшкірної ін'єкції початковою дозою 80 мг, а наступними дозами 40 мг кожні два тижні. Препарат надавався у вигляді попередньо наповнених шприців, які містили 40 мг активного інгредієнта у розчині об'ємом 0,8 мл.</p> <p>Номери партій: 7006715, 7007139, 7007389, 7007467</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Хуміра (ліцензована в США або авторизована в ЄС) вводилася у вигляді підшкірної ін'єкції початковою дозою 80 мг, а наступними дозами 40 мг кожні два тижні. Препарат надавався у вигляді заповнених шприців, які містили 40 мг активного інгредієнта у розчині об'ємом 0,8 мл.</p> <p>Номери партій:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- US-Хуміра: 1004010, 1017238, 1017236, 1017235, 1024661 та 1030241 (партія була надана дослідницьким центрам, але жодному пацієнту не була видана)</li> <li>- EU-Хуміра: 20321XH04, 23342XH04, 28387XD04, 34434XD11</li> </ul>
15. Супутня терапія	<p>Не застосовано</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основна кінцева точка: Показник відповіді PASI75 (визначається як частка пацієнтів, які досягли зниження щонайменше на 75 % показника PASI порівняно з базовим рівнем) на 16-му тижні.</p> <p>Основна вторинна кінцева точка: відсоткова зміна від базового рівня показника PASI до 16-го тижня.</p> <p>Інші вторинні кінцеві точки: показники PASI, показники відповіді PASI50, PASI75, PASI90 та PASI100, оцінка глобального стану від дослідника (IGA) та показники якості життя пацієнтів, пов'язаної зі здоров'ям (DLQI, EQ-5D™-5L та HAQ-DI©).</p> <p>Фармакокінетика: Середні концентрації адалімумабу в сироватці крові до введення наступної дози</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки включали побічні реакції, що виникли під час лікування, лабораторні показники, імуногенність, життєві показники, ЕКГ, фізичний огляд та частоту і тяжкість реакцій на місцях ін'єкції (ISR).</p>

18. Статистичні методи	<p>Для досягнення основних і ключових вторинних цілей потрібно було продемонструвати еквівалентність для обох порівнянь лікування: порівнюючи всіх пацієнтів, які отримували лікування Хуміра, та всіх пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ (використовуючи 95% ДІ), а також порівнюючи пацієнтів, які лікувалися US-Хуміра, та всіх пацієнтів, які лікувалися ХАЙРІМОЗ (використовуючи 90% ДІ). Тому коригування щодо множинності не було потрібно.</p> <p>Аналіз основної кінцевої точки - показника відповіді PASI75 на 16-му тижні - базувався на наборі аналізу за протоколом (PPS), який складався з усіх пацієнтів, які завершили дослідження до 16-го тижня без значних відхилень від протоколу.</p> <p>Показники відповіді PASI75 на 16-му тижні для порівняння ХАЙРІМОЗ проти (vs.) Хуміра були проаналізовані за допомогою логістичної регресії з включенням групи лікування (ХАЙРІМОЗ або Хуміра), регіону (США або ЄС), ваги тіла (&lt;90 або ≥90 кг) та попередньої системної терапії (немає/будь-яка) як факторів у моделі.</p> <p>Показники відповіді PASI75 на 16-му тижні для порівняння ХАЙРІМОЗ vs. US-Хуміра були проаналізовані за допомогою логістичної регресії з включенням групи лікування (ХАЙРІМОЗ або Хуміра), ваги тіла (&lt;90 або ≥90 кг) та попередньої системної терапії (немає/будь-яка) як факторів у моделі.</p> <p>Коваріантно скоригована різниця в пропорціях та відповідний двосторонній довірчий інтервал (ДІ) (95% для ХАЙРІМОЗ vs. Хуміра і 90% для ХАЙРІМОЗ vs. US-Хуміра) були оцінені для різниці. Терапевтична еквівалентність за показником відповіді PASI75 була підтверджена, якщо ДІ (95% для ХАЙРІМОЗ vs. Хуміра і 90% для ХАЙРІМОЗ vs. US-Хуміра) для різниці в показниках PASI75 був в межах інтервалу [-18%; 18%].</p> <p>Основна вторинна кінцева точка, відсоткова зміна від базового рівня показника PASI до 16-го тижня, була проаналізована як за допомогою змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM), так і шляхом аналізу середнього ефекту лікування (ATE) на одного пацієнта з використанням моделі аналізу коваріацій (ANCOVA).</p> <p>Обидві моделі для порівняння ХАЙРІМОЗ vs. Хуміра включали групу лікування (ХАЙРІМОЗ або Хуміра), регіон (США або ЄС), вагу тіла (&lt;90 або ≥90 кг) та попередню системну терапію (немає/будь-яка) як фактори та базовий показник PASI як неперервну коваріацію.</p> <p>Обидві моделі для порівняння ХАЙРІМОЗ vs. US-Хуміра включали групу лікування ("ХАЙРІМОЗ" або "Хуміра"), вагу тіла (&lt;90 або ≥90 кг) та попередню системну терапію (немає/будь-яка) як фактори та базовий показник PASI як неперервну коваріацію.</p> <p>Фактори для візиту та взаємодії між лікуванням і візитом додатково включалися в модель MMRM, і припускалася недетермінована коваріаційна матриця. Скориговані середні значення для кожної групи лікування, різниця між скоригованими середніми значеннями та відповідний двосторонній довірчий інтервал (ДІ) (95% для ХАЙРІМОЗ vs. Хуміра та 90% для ХАЙРІМОЗ vs. US-Хуміра) для різниці були оцінені. Терапевтична еквівалентність щодо відсоткової зміни від базового рівня показника PASI до 16-го тижня була підтверджена, якщо точний ДІ (95% для ХАЙРІМОЗ</p>
------------------------	--

	<p>vs. Хуміра та 90% для ХАЙРІМОЗ vs. US-Хуміра) для різниці знаходився в межах інтервалу [-15%; 15%].</p> <p>Всі інші вторинні параметри ефективності, безпеки та імуногенності були аналізовані за допомогою таблиць частот або описової статистики. Для показників відповіді на АДА під час переходного періоду (17-й тиждень до 23-го тижня), 95% ДІ для різниці у позитивних показниках відповіді на АДА на 23-му тижні між групою безперервного лікування US-Хуміра та групою, яка перейшла з US-Хуміра на ХАЙРІМОЗ, були розраховані.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У загальній популяції дослідження середній вік становив 46,3 роки; середня вага була 91,85 кг, а середній індекс маси тіла (ВМІ) був 31,06 кг/м<sup>2</sup>. Більшість пацієнтів були чоловіками (61,1%), європеїдами (397 пацієнтів [85,4%]), і 103 пацієнти (22,2%) були іспанського або латиноамериканського етносу.</p> <p>Загальна популяція на початковому рівні мала середню тривалість бляшкового псоріазу 16,11 років з моменту початкового діагнозу; 167 пацієнтів (35,9%) мали псоріаз кистей та стоп, 150 пацієнтів (32,3%) мали псоріаз нігтів, і 98 пацієнтів (21,1%) мали псоріатичний артрит. Середній показник PASI під час рандомізації у загальній популяції дослідження був 20,07; загалом 306 пацієнтів (65,8%) мали IGA 3 (помірний) і 159 пацієнтів (34,2%) мали IGA 4 (тяжкий). Середня уражена площа поверхні тіла (BSA) під час рандомізації була 29,270%, коливаючись від 8,75% до 90,00%.</p> <p>Демографічні та характеристичні показники захворювання були збалансовані між групами лікування для всіх наборів аналізу.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Основна мета</b></p> <p>95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці в показниках відповіді PASI75 на 16-му тижні на основі PPS (набору аналізу за протоколом) знаходився в межах попередньо визначеного інтервалу [-18%; 18%], тим самим демонструючи терапевтичну еквівалентність між ХАЙРІМОЗ та Хуміра.</p> <p>90% ДІ для різниці в показниках відповіді PASI75 на 16-му тижні на основі PPS знаходився в межах попередньо визначеного інтервалу [-18%; 18%], тим самим демонструючи терапевтичну еквівалентність між ХАЙРІМОЗ та US-Хуміра. Тому дослідження досягло своєї основної мети.</p> <p><b>Основна вторинна мета</b></p> <p>Основна вторинна кінцева точка, відсоткова зміна від базового рівня показника PASI до 16-го тижня, була проаналізована на основі PPS з використанням як моделі змішаної повторних вимірювань (MMRM), так і аналізу середнього ефекту лікування (ATE) за методом аналізу коваріацій (ANCOVA).</p> <p>Для обох підходів 95% ДІ для відсоткової зміни від базового рівня показника PASI до 16-го тижня знаходилися в межах попередньо визначеного інтервалу [-15%; 15%], тим самим демонструючи терапевтичну еквівалентність між ХАЙРІМОЗ та Хуміра. Крім того, 90% ДІ для відсоткової зміни від базового рівня показника PASI до 16-го тижня знаходилися в межах попередньо визначеного інтервалу [-15%; 15%], тим самим демонструючи терапевтичну еквівалентність між ХАЙРІМОЗ та US-Хуміра. Дослідження досягло своєї основної вторинної мети.</p> <p><b>Інші вторинні цілі під час Періоду лікування 1:</b></p> <p>Для інших вторинних кінцевих точок ефективності, таких як показники PASI, показники відповіді PASI та показники відповіді IGA, відповідь</p>

	<p>покращувалася протягом 17 тижнів лікування, і подібні результати були відмічені в усіх групах лікування.</p> <p>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL) загалом покращилася як у групі лікування ХАЙРІМОЗ, так і у групі лікування Хуміра. У пацієнтів з одночасним псоріатичним артритом функціональні показники (HAQ-DI<sup>®</sup> та візуальна аналогова шкала болю) покращилися в обох групах лікування. Інші вторинні цілі протягом всього дослідження (17-й тиждень до 51-го тижня) для безперервних та індивідуальних груп:</p> <p>Для інших вторинних кінцевих точок ефективності, таких як показники PASI, показники відповіді PASI та показники відповіді IGA, відповідь покращувалася протягом 51 тижня, і подібні результати були відмічені в усіх групах лікування.</p> <p>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL) загалом покращилася у всіх групах. У пацієнтів з одночасним псоріатичним артритом функціональні показники (HAQ-DI<sup>®</sup> та візуальна аналогова шкала болю) покращилися у всіх групах.</p> <p>Результати фармакокінетики: Часова характеристика концентрацій адалімумабу в сироватці на момент досягнення найнижчого рівня вказала на досягнення стабільних системних концентрацій препарату після 3-го тижня (час першої оцінки фармакокінетики після введення), які залишалися стабільними до 51-го тижня. Клінічно значущих різниць в концентраціях адалімумабу в сироватці між групами не було. Середні концентрації адалімумабу в сироватці до введення наступної дози у пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ або Хуміра, відповідали діапазонам, зазначеним у маркуванні Хуміра.</p> <p>Результати фармакодинаміки: Середні рівні hsCRP (високочутливий С-реактивний білок) були подібними у всіх групах лікування на всіх часових точках збору проб протягом дослідження. Частка пацієнтів з рівнями hsCRP вище норми зменшилася після лікування і була подібною у всіх групах лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Період лікування 1 (Рандомізація до 17-го тижня):</p> <p>Середня (<math>\pm</math> стандартне відхилення (SD)) тривалість впливу була схожою між групами ХАЙРІМОЗ (100,1 <math>\pm</math> 19,56 днів) та Хуміра (98,3 <math>\pm</math> 22,70 днів). Тривалість впливу на пацієнти в роках була подібною між групами лікування (ХАЙРІМОЗ: 63,3 років; Хуміра: 63,0 років).</p> <p>Загалом, частки пацієнтів з повідомленими побічними реакціями (AE) були подібними між групами ХАЙРІМОЗ та Хуміра (116 пацієнтів (50,2%) та 123 пацієнти (52,6%)) і схожими для більшості класів систем органів та переважних термінів. Найбільш часто уражені основні класи систем органів були інфекції та зараження (ХАЙРІМОЗ: 55 пацієнтів (23,8%); Хуміра: 56 пацієнтів (23,9%)) та шлунково-кишкові порушення (ХАЙРІМОЗ: 14 пацієнтів (6,1%); Хуміра: 27 пацієнтів (11,5%)), На рівні переважних термінів, назофарингіт (ХАЙРІМОЗ: 13 пацієнтів (5,6%); Хуміра: 15 пацієнтів (6,4%)) та інфекція верхніх дихальних шляхів (ХАЙРІМОЗ: 11 пацієнтів (4,8%); Хуміра: 9 пацієнтів (3,8%)) були найбільш часто повідомленими побічними реакціями. Загальні патерни повідомлених побічних реакцій відповідали маркуванню препарату Хуміра. Загальні частки пацієнтів з побічними реакціями, які вважаються пов'язаними з досліджуваним препаратом, були подібними між групами</p>

лікування ХАЙРІМОЗ та Хуміра. Жоден пацієнт не помер. Частки пацієнтів з серйозними побічними реакціями (SAEs) (ХАЙРІМОЗ: 3 пацієнти (1,3%); Хуміра: 10 пацієнтів (4,3%)) та SAEs, які вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням (ХАЙРІМОЗ: 1 пацієнт (0,4%); Хуміра: 3 пацієнти (1,3%)), були низькими в обох групах. На рівні переважних термінів, SAEs були повідомлені не більше ніж для 1 пацієнта на групу, крім базальноклітинної карциноми (ХАЙРІМОЗ: 2 пацієнти (0,9%); Хуміра: 2 пацієнти (0,9%)). Один пацієнт у групі лікування Хуміра відчув SAE токсичної ерупції шкіри, який був повідомлений як SUSAR. Незначна кількість пацієнтів припинили прийом досліджуваного препарату через АЕ (ХАЙРІМОЗ: 4 пацієнти (1,7%); Хуміра: 7 пацієнтів (3,0%)). На рівні переважних термінів не було виявлено патернів АЕ, що призводять до припинення лікування, в жодній з груп лікування.

Частки пацієнтів з реакціями на місці ін'єкції (ISRs) були низькими в обох групах лікування (ХАЙРІМОЗ: 15 пацієнтів (6,5%); Хуміра: 8 пацієнтів (3,4%)). ISRs були помірними або середніми за інтенсивністю, і жодна ISR не була повідомлена як серйозна.

Пропорції пацієнтів з як мінімум 1 позитивною відповіддю на ADA до 17-го тижня були схожими між лікувальними групами ХАЙРІМОЗ і Хуміра (36,8% проти 34,1%). Більшість ADA позитивних пацієнтів також мали позитивний тест на нейтралізуючі антитіла (NAbs) (ХАЙРІМОЗ: 80,2%; Хуміра: 80,0%).

Безперервні групи (Рандомізація до 51-го тижня):  
Середня ( $\pm$  SD) тривалість експозиції була схожою між групами продовженого лікування ХАЙРІМОЗ ( $256,2 \pm 118,57$  днів) та Хуміра ( $253,1 \pm 123,51$  днів) під час рандомізації до 51-го тижня. Тривалість експозиції на пацієнти в роках була схожою між безперервними групами (постійне ХАЙРІМОЗ: 117,8 років; постійне Хуміра: 118,5 років).

Пропорції пацієнтів, які повідомляли про побічні реакції (АЕ), були схожими між безперервними групами ХАЙРІМОЗ та Хуміра (103 пацієнти (61,3%) проти 111 пацієнтів (64,9%)). Найбільш часто уражені основні системні органи були інфекції та зараження (постійне ХАЙРІМОЗ: 67 пацієнтів (39,9%); постійне Хуміра: 62 пацієнти (36,3%)) та шлунково-кишкові порушення (постійне ХАЙРІМОЗ: 13 пацієнтів (7,7%); Хуміра: 31 пацієнт (18,1%)). На рівні переважних станів, найбільш часто повідомлюваними АЕ були назофарингіт (постійне ХАЙРІМОЗ: 15 пацієнтів (8,9%); постійне Хуміра: 18 пацієнтів (10,5%)) та інфекція верхніх дихальних шляхів (постійне ХАЙРІМОЗ: 13 пацієнтів (7,7%); постійне Хуміра: 13 пацієнтів (7,6%)). Пропорції пацієнтів з АЕ були схожими між групами лікування для більшості класів систем органів та переважних станів.

Загальні пропорції пацієнтів з АЕ, які вважаються пов'язаними з досліджуваним препаратом, були схожими між безперервними групами ХАЙРІМОЗ та Хуміра. Один пацієнт у безперервній групі ХАЙРІМОЗ помер внаслідок самогубства на 178-й день (Період лікування 2). Смерть пацієнта не була пов'язана з досліджуваним лікуванням. Пропорції пацієнтів з серйозними АЕ (SAEs) (постійне ХАЙРІМОЗ: 5 пацієнтів (3,0%); постійне Хуміра: 15 пацієнтів (8,8%)) та SAEs, які вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням (постійне ХАЙРІМОЗ: 2 пацієнти (1,2%); постійне Хуміра: 5 пацієнтів (2,9%)), були низькими в обох групах. На рівні

переважних термінів, SAEs були повідомлені не більше ніж для 1 пацієнта на групу, крім болю в животі (постійне ХАЙРІМОЗ: 0; постійне Хуміра: 2 пацієнти (1,2%)). Незначна кількість пацієнтів припинила прийом досліджуваного препарату через АЕ (8 пацієнтів (4,8%) в постійній групі ХАЙРІМОЗ та 12 пацієнтів (7,0%) в постійній групі Хуміра). На рівні переважних станів не було виявлено патернів АЕ, що призводять до припинення лікування, в жодній з груп лікування.

Пропорції пацієнтів з реакціями на місці ін'єкції (ISRs) були низькими в обох групах лікування (9 пацієнтів (5,4%) в постійній групі ХАЙРІМОЗ та 11 пацієнтів (6,4%) в постійній групі Хуміра). Усі ISRs були помірними, і жодна ISR не була повідомлена як серйозна.

Пропорції пацієнтів з як мінімум 1 позитивною відповіддю на ADA з 1-го тижня були меншими в постійній групі ХАЙРІМОЗ порівняно з постійною групою Хуміра (38,8% проти 45,3%). Більшість ADA позитивних пацієнтів також були позитивні на NAbs (постійне ХАЙРІМОЗ: 88,7%; постійне Хуміра: 84,7%).

Індивідуальні групи (17-й тиждень до 51-го тижня):  
Середня ( $\pm$  SD) тривалість експозиції була схожою між індивідуальними групами (Хуміра до ХАЙРІМОЗ:  $195,6 \pm 53,60$  днів; постійне Хуміра:  $198,0 \pm 59,27$  днів; ХАЙРІМОЗ до Хуміра:  $203,2 \pm 48,69$  днів; постійне ХАЙРІМОЗ:  $197,0 \pm 59,11$  днів). Через співвідношення 2:1 при повторній рандомізації на 17-му тижні, тривалість експозиції на пацієнти в роках була приблизно вдвічі вищою в постійних групах порівняно з групами, які зазнали переходу (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 33,7 років; постійне Хуміра: 68,8 років; ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 35,1 років; постійне ХАЙРІМОЗ: 68,0 років).

Пропорції пацієнтів, які повідомляють про АЕ, були схожими в індивідуальних групах протягом 17-го тижня до 51-го тижня (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 29 пацієнтів (46,0%); постійне Хуміра: 71 пацієнт (55,9%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 36 пацієнтів (57,1%); постійне ХАЙРІМОЗ: 66 пацієнтів (52,4%)). Найбільш часто уражені основні системні органи були інфекції та зараження (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 17 пацієнтів (27,0%); постійне Хуміра: 34 пацієнти (26,8%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 21 пацієнт (33,3%); постійне ХАЙРІМОЗ: 39 пацієнтів (31,0%)) та м'язовий біль та порушення сполучної тканини (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 5 пацієнтів (7,9%); постійне Хуміра: 11 пацієнтів (8,7%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 8 пацієнтів (12,7%); постійне ХАЙРІМОЗ: 12 пацієнтів (9,5%)). На рівні переважних термінів, найбільш часто повідомлюваними АЕ були назофарингіт (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 2 пацієнти (3,2%); постійне Хуміра: 8 пацієнтів (6,3%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 6 пацієнтів (9,5%); постійне ХАЙРІМОЗ: 9 пацієнтів (7,1%)) та інфекція верхніх дихальних шляхів (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 4 пацієнти (6,3%); постійне Хуміра: 6 пацієнтів (4,7%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: немає пацієнтів; постійне ХАЙРІМОЗ: 6 пацієнтів (4,8%)). Пропорції пацієнтів з АЕ були схожими між групами лікування для більшості класів систем органів та переважних термінів.

Загальні пропорції пацієнтів з АЕ, які вважаються пов'язаними з досліджуваним препаратом, були схожими між індивідуальними групами. Один пацієнт у безперервній групі ХАЙРІМОЗ помер внаслідок самогубства на 178-й день (Період лікування 2). Смерть пацієнта не була пов'язана з досліджуваним лікуванням. Загальні пропорції пацієнтів із серйозними АЕ

	<p>(SAE) (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 4 пацієнти (6,3%); постійне Хуміра: 8 пацієнтів (6,3%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 2 пацієнти (3,2%); постійне ХАЙРІМОЗ: 3 пацієнти (2,4%)) та SAEs, які вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 2 пацієнти (3,2%); постійне Хуміра: 3 пацієнти (2,4%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: немає пацієнтів; постійне ХАЙРІМОЗ: 1 пацієнт (0,8%)), були низькими в будь-якій із груп протягом 17-го тижня до 51-го тижня. На рівні переважних термінів жоден з SAE не був повідомлений для більше ніж одного пацієнта на групу. Під час 17-го до 51-го тижня небагато пацієнтів припинили прийом досліджуваного препарату через АЕ (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 2 пацієнти (3,2%); постійне Хуміра: 5 пацієнтів (3,9%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 1 пацієнт (1,6%); постійне ХАЙРІМОЗ: 4 пацієнти (3,2%)). На рівні переважних термінів не було виявлено патернів АЕ, що призводять до припинення лікування, в жодній з груп лікування.</p> <p>Пропорції пацієнтів з реакціями на місці ін'єкції (ISRs) були низькими (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 2 пацієнти (3,2%); постійне Хуміра: 5 пацієнтів (3,9%); ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 3 пацієнти (4,8%); постійне ХАЙРІМОЗ: 4 пацієнти (3,2%)). Більшість ISRs були помірними або середніми за інтенсивністю; 1 пацієнт (1,6%) у групі ХАЙРІМОЗ до Хуміра відчув сильний біль на місці ін'єкції протягом 35-го до 51-го тижня. Жоден ISR не був повідомлений як серйозний.</p> <p>Пропорції пацієнтів з як мінімум 1 позитивною відповіддю на ADA з 1-го тижня були меншими та схожими у безперервній групі ХАЙРІМОЗ (35,8%) та групі Хуміра до ХАЙРІМОЗ (39,3%) порівняно з іншими двома групами, постійне Хуміра (45,1%) та ХАЙРІМОЗ до Хуміра (46,7%). Більшість ADA позитивних пацієнтів також були позитивні на NAbS (Хуміра до ХАЙРІМОЗ: 100,0%; постійне Хуміра: 85,5%; ХАЙРІМОЗ до Хуміра: 75,0%; постійне ХАЙРІМОЗ: 86,4%).</p> <p>Об'єднані групи (17-й тиждень до 51-го тижня):</p> <p>Результати з об'єднаних постійних і об'єднаних змінених груп відповідали результатам з індивідуальних постійних груп (постійне ХАЙРІМОЗ та постійне Хуміра) та змінених груп (Хуміра до ХАЙРІМОЗ та ХАЙРІМОЗ до Хуміра). Загалом, безпека вважалася аналогічною між об'єднаними постійними та об'єднаними зміненими групами, і під час 17-го до 51-го тижня не виникало питань щодо безпеки.</p> <p>Період переходу (17-й тиждень до 23-го тижня):</p> <p>Безпека (включаючи АЕ та ISRs) та імуногенність вважалися схожими серед груп US-Хуміра до ХАЙРІМОЗ та постійне US-Хуміра, а також серед груп ХАЙРІМОЗ до US-Хуміра та постійне ХАЙРІМОЗ, і під час Періоду переходу не виникало питань щодо безпеки.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати цього дослідження показали еквівалентну ефективність ХАЙРІМОЗ і Хуміра у пацієнтів із помірним та важким хронічним псоріазом бляшкового типу. Ефективність залишалася стабільною і подібною серед груп пацієнтів до кінця дослідження на 51-му тижні. Не було виявлено клінічно значущих відмінностей в ефективності між пацієнтами, які постійно отримували лікування ХАЙРІМОЗ або Хуміра, і пацієнтами, які багаторазово переходили між ХАЙРІМОЗ і Хуміра. У всіх групах лікування рівні адалімумабу були в межах діапазонів, описаних для продукту-оригіналу.</p>

	<p><i>Профілі безпеки та імуногенність загалом були схожими серед пацієнтів, які отримували лікування ХАЙРІМОЗ та Хуміра, та пацієнтів, які багаторазово переходили між лікуваннями. Не було виявлено клінічно значущих відмінностей між пацієнтами, які постійно отримували лікування ХАЙРІМОЗ, пацієнтами, які постійно отримували лікування Хуміра, та пацієнтами, які багаторазово переходили між лікуваннями ХАЙРІМОЗ і Хуміра, щодо довгострокової безпеки та імуногенності. На закінчення, отримані дані добре узгоджуються зі знаннями про використання адалімумабу для лікування псоріазу.</i></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 №4**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ХАЙРІМОЗ</i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (повний цикл виробництва) Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія (контроль серії) Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серії) Новартіс Фарма Штайн АГ, Швейцарія (контроль серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Аналітикс Швейцарія АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ, Німеччина (контроль серії) для 50 мг/мл</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, кодований номер клінічного випробування	<i>Рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне, двогрупове дослідження для порівняння фармакокінетики, безпеки та імуногенності препарату GPN017B1 (Хайрімоз у висококонцентрованої формі; 100 мг/мл) із GP2017 (Хайрімоз у низькоконцентрованої формі; 50 мг/мл) після одноразового підшкірного введення дози 40 мг у здорових чоловіків-добровольців. <b>Номер дослідження: CGPN017B12101</b></i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I (Дослідження порівнянності фармакокінетики)</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Дата початку дослідження: 23 лютого 2021 р. (дата підписання першої форми інформованої згоди)</i>

	<p>Дата завершення дослідження: 08 грудня 2021 р. (останнє оцінювання останнього учасника)</p> <p>Дата блокування бази даних: 01 лютого 2022 р.</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	330 учасників
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Порівняти фармакокінетику (ФК) висококонцентрованої форми Хайрімос (ВКФ) (100 мг/мл) із низькоконцентрованою формою Хайрімос (НКФ) (50 мг/мл) після одноразового підшкірного введення дози Хайрімос.</p> <p>Демонстрація порівнянності фармакокінетики між Хайрімос-ВКФ та Хайрімос-НКФ після одноразового введення дози адалімумабу 40 мг.</p> <p>Другорядні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Порівняння вторинних фармакокінетичних параметрів між Хайрімос-ВКФ та Хайрімос-НКФ.</li> <li>- Оцінити загальну безпеку, переносимість та місцеву толерантність препаратів Хайрімос-ВКФ та Хайрімос-НКФ.</li> <li>- Оцінити імуногенність препаратів Хайрімос-ВКФ та Хайрімос-НКФ.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження CGPN017B12101 було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, паралельним, двогруповим, одноразовим дослідженням для оцінки фармакокінетики (ФК), безпеки та імуногенності препаратів Хайрімос-ВКФ та Хайрімос-НКФ у здорових дорослих чоловіків-добровольців.
12. Основні критерії включення	До участі допускалися здорові чоловіки віком від 18 років (або мінімальний вік відповідно до місцевих нормативних вимог) до 55 років включно. Основні критерії включення: маса тіла від 65,0 до 110,0 кг (включно) та індекс маси тіла (ІМТ) у межах 20,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Хайрімос-ВКФ (номер серії 15931.4) постачався дослідникам у вигляді попередньо наповненого шприца для ін'єкцій із концентрацією 100 мг/мл, що містив 40 мг діючої речовини (адалімумаб) у 0,4 мл розчину.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хайрімос-НКФ (номер серії KL7357) постачався у вигляді попередньо наповненого шприца для ін'єкцій із концентрацією 50 мг/мл, що містив 40 мг діючої речовини (адалімумаб) у 0,8 мл розчину.
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Первинні фармакокінетичні параметри: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math> та <math>AUC_{0-360}</math> після одноразового підшкірного введення Хайрімос-ВКФ або Хайрімос-НКФ. Усі ФК-параметри визначалися на основі індивідуальних профілів концентрації адалімумабу в сироватці крові залежно від часу, використовуючи фактичні зафіксовані моменти відбору проб.</p> <p>Вторинні фармакокінетичні параметри: <math>AUC_{last}</math>, <math>\%AUC_{extrap}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>\lambda_z</math>.</p> <p>Відбір зразків крові для оцінки ФК (5 мл):</p>

	<p>День 1: за 1 годину до введення (pre-dose), через 6 годин та 9 годин після введення;</p> <p>Щоденно з Дня 2 по День 10 (включно);</p> <p>Дні 16, 23, 30, 44, 58 та 72.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека та імуногенність:</p> <p>Оцінка безпеки та імуногенності включала:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- моніторинг небажаних явищ (НЯ), включаючи регулярне спостереження та подальший контроль випадків інфекції SARS-CoV-2;</li> <li>- оцінку місцевої толерантності (бали реакції у місці ін'єкції та візуальна аналогова шкала для оцінки болю);</li> <li>- клінічні лабораторні дослідження;</li> <li>- життєві показники;</li> <li>- фізикальний огляд;</li> <li>- ЕКГ;</li> <li>- супутню терапію;</li> <li>- частоту виникнення та титри антитіл до препарату (ADA), а також виявлення потенційних нейтралізуючих антитіл (NAb) проти Хайрімоз-ВКФ та Хайрімоз-НКФ.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Аналіз первинних кінцевих точок:</p> <p>Аналіз базувався на наборі фармакокінетичного аналізу (PKS), який включав усіх учасників, що отримали досліджуване лікування та завершили дослідження без суттєвих порушень протоколу, які могли вплинути на дані ФК. Учасники з позитивним результатом ПЛР-тесту на SARS-CoV-2 під час дослідження (День 1–День 72) були виключені. Аналіз проводився відповідно до фактично отриманого лікування. Суттєві порушення протоколу були визначені заздалегідь у статистичному плані аналізу.</p> <p>Первинна оцінка порівняльності ФК:</p> <p>Базувалася на 90% довірчих інтервалах (ДІ) для геометричних відношень LS-середніх (Least Square Means) Хайрімоз-ВКФ / Хайрімоз-НКФ для параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math> та <math>AUC_{0-360}</math>, які мали знаходитися в межах порівняльності ФК (0,80–1,25).</p> <p>Для кожного ln-трансформованого ФК-параметра (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{0-360}</math>) виконували аналіз коваріації (ANCOVA). Модель ANCOVA включала лікування як фіксований ефект та вихідну масу тіла (День -1) як коваріату. ANCOVA обчислювала LS-середні для груп лікування; відношення LS-середніх (Хайрімоз-ВКФ / Хайрімоз-НКФ) розраховували шляхом експоненціювання різниці LS-середніх з аналізу ln-трансформованих ФК-параметрів. Для кожного параметра визначали 90% ДІ для цих відношень. Аналіз вторинного ФК-параметра <math>AUC_{last}</math> проводили аналогічно первинним ФК-параметрам за допомогою ANCOVA.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Характеристики, включаючи масу тіла та ІМТ, були добре збалансовані між двома групами лікування. Більшість учасників були європеїдної раси (79,4%); середній вік становив 37,3 року (діапазон 18–55 років), а середній ІМТ — 26,79 кг/м<sup>2</sup> (діапазон 20,5–29,9 кг/м<sup>2</sup>).</p>
20. Результати ефективності	<p>90% довірчі інтервали (ДІ) для відношень геометричних LS-середніх (Хайрімоз-ВКФ / Хайрімоз-НКФ) за первинними параметрами <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math> та <math>AUC_{0-360}</math>, а також за вторинним ФК-параметром <math>AUC_{last}</math> повністю знаходилися в межах попередньо визначених меж (0,80–1,25).</p>

	<p>Таким чином, було зроблено висновок про порівнянність фармакокінетики Хайрімоз-ВКФ та Хайрімоз-НКФ.</p> <p>Аналіз підгруп та чутливості:  90% довірчі інтервали (ДІ) для відношень геометричних LS-середніх (Хайрімоз-ВКФ / Хайрімоз-НКФ) за параметрами <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{0-360}</math> та <math>AUC_{last}</math> у підгрупах ADA-позитивних та ADA-негативних учасників також знаходилися в межах 0,80–1,25. Ці результати підтверджують порівнянність ФК між Хайрімоз-ВКФ та Хайрімоз-НКФ у обох підгрупах і свідчать про подібну імуногенність обох формуляцій.</p> <p>У попередньо визначених аналізах чутливості первинних та вторинних ФК-параметрів із використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA), що включала: лікування як фіксований ефект; дослідницький центр як додатковий фіксований ефект; ФК-параметри, скориговані за вміст білка у кожного учасника; часників, які не отримували супутні препарати, що впливають на імунну відповідь; учасників, які були негативними щодо адаліумабу до введення дози, 90% ДІ для відношень геометричних LS-середніх (Хайрімоз-ВКФ / Хайрімоз-НКФ) за параметрами <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{0-360}</math> та <math>AUC_{last}</math> також знаходилися в межах 0,80–1,25. Ці результати підтверджують надійність аналізів порівнянності первинних та вторинних ФК-параметрів.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Клінічно значущих відмінностей у безпеці та переносимості між групами лікування Хайрімоз-ВКФ та Хайрімоз-НКФ не виявлено. Одноразове підшкірне введення дози 40 мг Хайрімоз-ВКФ та Хайрімоз-НКФ було безпечним і добре переносилося здоровими чоловіками-добровольцями.</p> <p>У дослідженні не було випадків смерті або інших серйозних небажаних явищ (СНЯ). Частка учасників, які припинили участь через небажані явища (НЯ), була низькою та порівнянною між групами (Хайрімоз-ВКФ: 1 учасник, 0,6%; Хайрімоз-НКФ: 3 учасники, 1,8%). НЯ, що призвели до припинення участі, включали позитивний тест на SARS-CoV-2 (Хайрімоз-ВКФ: 1 учасник; Хайрімоз-НКФ: 2 учасники) та підвищений артеріальний тиск (Хайрімоз-НКФ: 1 учасник). Ще один учасник у групі Хайрімоз-НКФ мав позитивний тест на SARS-CoV-2, але не припинив участь. Двоє учасників із позитивним тестом отримували пероральний ацетамінофен; усі випадки завершилися одужанням. Жоден випадок не призвів до госпіталізації або не відповідав критеріям СНЯ.</p> <p>Частка учасників із <math>\geq 1</math> НЯ була порівнянною між групами (Хайрімоз-ВКФ: 80 учасників, 49,4%; Хайрімоз-НКФ: 95 учасників, 56,5%). Усі НЯ були легкого або помірного ступеня; тяжких НЯ не було. Більшість випадків були легкими та завершилися під час дослідження. Частка учасників із <math>\geq 1</math> помірними НЯ була порівнянною (Хайрімоз-ВКФ: 10 учасників, 6,2%; Хайрімоз-НКФ: 12 учасників, 7,1%).</p> <p>Профілі НЯ за класами систем органів та термінами були порівнянними між групами та відповідали відомому профілю безпеки Хайрімоз.</p> <p>Найчастіше повідомляли про клас «Загальні порушення та умови в місці введення» (Хайрімоз-ВКФ: 55 учасників, 34,0%; Хайрімоз-НКФ: 69 учасників, 41,1%); найчастішим терміном була «реакція в місці ін'єкції» (Хайрімоз-ВКФ: 50 учасників, 30,9%; Хайрімоз-НКФ: 63 учасники, 37,5%).</p> <p>Частка учасників із НЯ, пов'язаними з лікуванням, була порівнянною (Хайрімоз-ВКФ: 60 учасників, 37,0%; Хайрімоз-НКФ: 72 учасники, 42,9%).</p>

	<p>Клінічно значущі відхилення в гематології (Хайрімоз-ВКФ: 100 учасників, 61,7%; Хайрімоз-НКФ: 102 учасники, 60,7%) та біохімії (Хайрімоз-ВКФ: 154 учасники, 95,1%; Хайрімоз-НКФ: 161 учасники, 95,8%) були порівнянними між групами. Відхилення у життєвих показниках (Хайрімоз-ВКФ: 1 учасник, 0,6%; Хайрімоз-НКФ: 6 учасників, 3,6%) та ЕКГ (Хайрімоз-ВКФ: 1 учасник, 0,6%; Хайрімоз-НКФ: 0) були поодинокими. Середня оцінка болю в місці ін'єкції за ВАШ (0 мм – відсутність болю, 100 мм – нестерпний біль) свідчила про низький рівень болю в обох групах: одразу після ін'єкції (Хайрімоз-ВКФ: 5,2 мм, діапазон 0–50 мм; Хайрімоз-НКФ: 7,6 мм, діапазон 0–60 мм) та на наступних точках вимірювання. Клінічно значущих відмінностей у частоті НЯ або реакцій у місці ін'єкції між групами та між підгрупами ADA-позитивних і ADA-негативних учасників не виявлено.</p> <p>Імуногенність: Загальна кількість та частка учасників із позитивною відповіддю на ADA були порівнянними між двома групами лікування (Хайрімоз-ВКФ: 112 учасників, 69,1%; Хайрімоз-НКФ: 109 учасників, 64,9%). Титри ADA були низькими, а початок утворення ADA у більшості ADA-позитивних учасників спостерігався з Дня 16 або пізніше, за винятком 7 учасників, у яких ADA з'явилися на Дні 7 або 10; титри ADA перевищували 1000 у 5 із цих учасників.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У дослідженні продемонстровано порівнянність фармакокінетики (ФК) між Хайрімоз-ВКФ та Хайрімоз-НКФ. На основі результатів дослідження встановлено, що Хайрімоз-ВКФ та Хайрімоз-НКФ також є порівнянними за показниками безпеки, переносимості та імуногенності.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) Корновська А.І.</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 №5**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ХАЙРІМОЗ</i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (повний цикл виробництва) Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія (контроль серії) Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серії) Новартіс Фарма Штайн АГ, Швейцарія (контроль серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Аналітикс Швейцарія АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ, Німеччина (контроль серії) для 50 мг/мл</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, відкрите паралельне дослідження з одноразовим введенням для визначення фармакокінетики та безпеки Хайрімоз (GP2017) після одноразової підшкірної ін'єкції за допомогою автоінжектора або попередньо наповненого шприца у здорових чоловіків. Номер дослідження: GP17-102 Номер EudraCT: 2014-002879-29</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший учасник зареєстрований: 19-янів-2015 Останній учасник завершив: 24-черв-2015 (останній візит День 72)</i>

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	108 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета: Описати фармакокінетику (ФК) препарату ХАЙРІМОЗ, введеного за допомогою автоінжектора (AI) або попередньо наповненого шприца ХАЙРІМОЗ (PFS) як одноразової підшкірної (s.c.) ін'єкції дози 40 мг здоровим дорослим чоловікам із масою тіла від 50,0 до 94,9 кг за показниками ФК-параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-360h}</math>.</p> <p>Вторинні цілі: Додатково оцінити ХАЙРІМОЗ, введений за допомогою AI або PFS як одноразову підшкірну ін'єкцію дози 40 мг, за такими критеріями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ФК-параметри у суб'єктів із масою тіла від 50,0 до 94,9 кг за показниками <math>AUC_{0-last}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>.</li> <li>- ФК-параметри у суб'єктів із масою тіла від 50,0 до 94,9 кг за показниками <math>\%AUC_{extra}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL_{0-last}</math>, <math>kel</math> та <math>t_{1/2}</math>.</li> </ul> <p>Усі ФК-параметри в межах наступних категорій маси тіла:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50,0–64,9 кг</li> <li>- 65,0–79,9 кг</li> <li>- 80,0–94,9 кг</li> <li>- 95,0–140,0 кг</li> </ul> <p>Загальна безпека, імуногенність, переносимість та місцева переносимість.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, відкритого дизайну дослідження I фази з оцінкою фармакокінетики (ФК), яке включало 2 паралельні групи лікування для опису ФК препарату ХАЙРІМОЗ, введеного або за допомогою автоінжектора (AI), або попередньо наповненого шприца (PFS) після одноразової підшкірної (s.c.) ін'єкції дози 40 мг у 108 здорових дорослих чоловіків.
12. Основні критерії включення	Чоловіки у віці від 18 до 55 років включно Вага тіла від 50,0 до 140,0 кг включно та індекс маси тіла від 18,0 до 49,9 кг/м <sup>2</sup> включно
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний продукт має міжнародну непатентовану назву (МНН) Адалімумаб як для автоінжектора (AI), так і для попередньо наповненого шприца (PFS).</p> <p>Для AI номер серії 30983842, а для PFS: 30861390.</p> <p>Формуляція та сила дії були однаковими для обох пристроїв: 40 мг у 0,8 мл розчину.</p> <p>Презентація для AI — це розчин у попередньо наповненому шприці, інтегрованому в автоінжектор. Для PFS — розчин у попередньо наповненому шприці.</p> <p>Зовнішній вигляд препарату в обох випадках — прозорий розчин.</p> <p>Шлях введення — підшкірно (s.c.) для обох пристроїв введення.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано
15. Супутня терапія	Не застосовано

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><i>ФК-показники</i>  <i>Наступні фармакокінетичні параметри були визначені на основі індивідуальних профілів концентрації адалімумабу в сироватці крові залежно від часу:</i>  <i>Stax, AUC<sub>0-360h</sub>, AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, %AUCextra, tmax, kel, t<sub>1/2</sub> та CL<sub>0-last</sub>.</i>  <i>Аналіз первинних показників</i>  <i>Первинними показниками дослідження були фармакокінетичні параметри адалімумабу за Stax та AUC<sub>0-360h</sub>. Усі інші ФК-параметри розглядалися як вторинні.</i>  <i>Аналіз вторинних показників</i>  <i>Аналізи, виконані для первинної мети, були повторені для AUC<sub>0-last</sub> та AUC<sub>0-inf</sub> у діапазоні маси тіла 50,0–94,9 кг.</i>  <i>Крім того, той самий аналіз (без урахування маси тіла як коваріату) застосовувався для ФК-параметрів Stax, AUC<sub>0-360h</sub>, AUC<sub>0-last</sub> та AUC<sub>0-inf</sub> у межах наступних категорій маси тіла:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50,0–64,9 кг</li> <li>• 65,0–79,9 кг</li> <li>• 80,0–94,9 кг</li> <li>• 95,0–140,0 кг</li> </ul> <p><i>Для всіх суб'єктів із масою тіла від 50,0 до 94,9 кг, а також для суб'єктів у зазначених категоріях маси тіла надавалися зведені статистичні дані для ФК-параметрів %AUCextra, CL<sub>0-last</sub>, tmax, kel та t<sub>1/2</sub>.</i>  <i>Для параметра tmax були розраховані оцінки Ходжеса-Лемана для різниць між лікуваннями та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) за методом Moses.</i></p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><i>Оцінка безпеки включала реєстрацію небажаних явищ (НЯ), вимірювання життєвих показників, аналіз параметрів електрокардіограми (ЕКГ), результати клінічних лабораторних досліджень, дані фізикального огляду та оцінку місцевої переносимості у місці ін'єкції.</i>  <i>Крім того, проводилася оцінка утворення антитіл до лікарського засобу (ADA).</i></p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><i>Аналіз первинних кінцевих точок базувався на наборі даних фармакокінетичного аналізу (PK analysis set).</i>  <i>Оцінка ФК проводилася на основі 90% довірчих інтервалів (ДІ) для співвідношення геометричних середніх значень (A/PFS) для Stax та AUC<sub>0-360h</sub> концентрацій адалімумабу.</i>  <i>Аналізи коваріації (ANCOVA) виконувалися для логарифмічно трансформованих ФК-параметрів Stax та AUC<sub>0-360h</sub>. Модель ANCOVA включала лікування як фіксований ефект. Маса тіла суб'єктів (на День -1) була включена в модель як коваріата.</i>  <i>У моделі ANCOVA виконували розрахунок середніх значень за методом найменших квадратів (LSM) для кожного лікування. Співвідношення LSM обчислювалися шляхом експонування LSM, отриманих з аналізів логарифмічно трансформованих ФК-параметрів.</i>  <i>Відповідно до підходу двох односторонніх тестів для біоеквівалентності, 90% довірчі інтервали для цих співвідношень були отримані для ФК-</i></p>

	<p>параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-360h}</math>. Цей аналіз проводився для діапазону маси тіла 50,0–94,9 кг.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Чоловіки у віці від 18 до 55 років включно Вага тіла від 50,0 до 140,0 кг включно та індекс маси тіла від 18,0 до 49,9 <math>kg/m^2</math> включно</p>
20. Результати ефективності	<p><i>Результати фармакокінетики</i> Для основної групи за масою тіла (50,0–94,9 кг) 90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення геометричних середніх значень між групами лікування <math>A_{I}</math> та <math>PFS</math> для параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-360h}</math> знаходилися в межах стандартних меж біоеквівалентності (0,80–1,25). Таким чином, первинні ФК-параметри <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-360h}</math> були подібними в обох групах лікування. Для тієї ж групи маси тіла (50,0–94,9 кг) 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх значень між групами лікування для параметрів <math>AUC_{0-last}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> також знаходилися в межах стандартних меж біоеквівалентності (0,80–1,25). Отже, ці параметри також були подібними між групами. Не було виявлено очевидних відмінностей у <math>t_{max}</math>, <math>CL_{0-last}</math> та <math>t_{1/2}</math> для групи маси тіла 50,0–94,9 кг між групами лікування. ФК-параметри за категоріями маси тіла та групами лікування були узагальнені описово. Формальна оцінка біоеквівалентності за категоріями маси тіла не проводилася через обмежений розмір вибірки та знижену статистичну потужність тесту. Загалом, ФК-параметри були подібними між групами лікування, і не було виявлено очевидних відмінностей за категоріями маси тіла. Концентрації ХАЙРІМОЗ у сироватці знижувалися швидше у суб'єктів, позитивних за ADA, ніж у суб'єктів, негативних за ADA, що призводило до менших значень <math>AUC_{0-last}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> у ADA-позитивних суб'єктів порівняно з ADA-негативними. Відмінностей між групами <math>A_{I}</math> та <math>PFS</math> не спостерігалось.</p>
21. Результати безпеки	<p>Одноразове введення ХАЙРІМОЗ у дозі 40 мг за допомогою автоінжектора (<math>A_{I}</math>) або попередньо наповненого шприца (<math>PFS</math>) було безпечним і добре переносилося здоровими чоловіками. Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей між групами щодо частоти лікування-асоційованих небажаних явищ (TEAEs), їхнього зв'язку з досліджуваним препаратом та інтенсивності. Було зареєстровано лише одне серйозне небажане явище (SAE) — апендицит, яке дослідник вважав не пов'язаним із досліджуваним препаратом. У 11 суб'єктів спостерігалися одне або більше лабораторних значень поза межами норми, які були розцінені як клінічно значущі. Однак загальних тенденцій у лабораторних параметрах не виявлено, так само як і змін або клінічно значущих відхилень у життєвих показниках, ЕКГ чи місцевій переносимості в місці ін'єкції. Деякі клінічно значущі зміни лабораторних параметрів були задокументовані як небажані явища. Частота позитивних результатів на антитіла до препарату (ADA) була подібною в обох групах лікування: 69% суб'єктів у групі <math>A_{I}</math> та 72% у групі</p>

	<p><i>PFS. Частота нейтралізуючих антитіл також була схожою: 57% у групі AI та 59% у групі PFS.</i></p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><i>Щодо параметрів <math>S_{max}</math>, <math>AUC_{0-360h}</math>, <math>AUC_{0-last}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>, введення ХАЙРІМОЗ за допомогою автоінжектора (AI) або попередньо наповненого шприца (PFS) забезпечувало подібні результати в обох групах лікування для всіх проаналізованих груп маси тіла, що охоплювали широкий діапазон (50,0–140,0 кг).</i></p> <p><i>Загалом, типи та частота лікування-асоційованих небажаних явищ (TEAEs) були подібними в групах AI та PFS.</i></p> <p><i>Не спостерігалося загальних тенденцій у клінічних лабораторних параметрах, а також змін або клінічно значущих відхилень у життєвих показниках, ЕКГ чи місцевій переносимості в місці ін'єкції.</i></p> <p><i>Загальні показники утворення антитіл до адалімумабу були подібними в обох групах лікування.</i></p> <p><i>Одноразове введення ХАЙРІМОЗ у дозі 40 мг за допомогою AI або PFS було безпечним і добре переносилося здоровими чоловіками, без клінічно значущих відмінностей між двома групами лікування.</i></p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p><i>(підпис)</i> Корновська</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 №6**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i>ХАЙРІМОЗ</i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (повний цикл виробництва) Сандоз ГмбХ – Виробнича діляниця Асептичні лікарські засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія (контроль серії) Єврофінс ФАСТ ГмбХ, Німеччина (контроль серії) Новартіс Фарма Штайн АГ, Швейцарія (контроль серії) Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) Новартіс Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Аналітикс Швейцарія АГ, Швейцарія (контроль серії) для 50 мг/мл СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ, Німеччина (контроль серії) для 50 мг/мл</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, одноразове, двогрупове паралельне дослідження для визначення фармакокінетики (ФК), безпеки та імуногенності препарату Хайрімоз (GP2017), виробленого на двох виробничих майданчиках діючої речовини, після одноразової підшкірної (s.c.) ін'єкції у здорових чоловіків Номер дослідження: GP17-103 Номер EudraCT: 2014-005229-11</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший суб'єкт включений: 28-квіт-2015 (перше відвідування першого суб'єкта)</i>

	<i>Останній суб'єкт завершив дослідження: 17-жовт-2015 (останнє відвідування останнього суб'єкта, День 72)</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Німеччина</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>178 суб'єктів</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Первинна мета</i>  Первинною метою цього дослідження було продемонструвати фармакокінетичну (ФК) біоеквівалентність (90% довірчий інтервал [ДІ] для співвідношення геометричних середніх значень у межах [0,80; 1,25]) між діючою речовиною (адалімумаб) виробника Cook, USA (GP2017-Cook) та виробника Sandoz GmbH, Austria (GP2017-Schaftenau) за показниками <math>t_{max}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> після одноразової підшкірної (s.c.) ін'єкції 40 мг адалімумабу здоровим дорослим чоловікам.</p> <p><i>Вторинні цілі</i>  Ключова вторинна мета:  Порівняти фармакокінетичний параметр <math>AUC_{0-360}</math> після введення GP2017-Cook та GP2017-Schaftenau.</p> <p><i>Інші вторинні цілі:</i>  Порівняти ФК-параметри, такі як <math>\%AUC_{extrap}</math>, <math>CL_{0-last}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>kel</math> та <math>t_{1/2}</math> для GP2017-Cook та GP2017-Schaftenau.</p> <p>Оцінити загальну безпеку, переносимість та місцеву переносимість GP2017-Cook та GP2017-Schaftenau.</p> <p>Оцінити імуногенність GP2017-Cook та GP2017-Schaftenau за частотою позитивних результатів на антитіла до препарату (ADA) проти адалімумабу після одноразової підшкірної ін'єкції 40 мг (0,8 мл) адалімумабу.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p><i>Це було багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне дослідження I фази з оцінкою фармакокінетики (ФК), безпеки та імуногенності Хайрімос, діюча речовина якого вироблялася або на виробничому майданчику Cook (США) — GP2017-Cook, або на майданчику Sandoz Schaftebau (Австрія) — GP2017-Schaftenau.</i></p> <p><i>Обидві діючі речовини — GP2017-Cook та GP2017-Schaftenau — були перетворені у готовий лікарський засіб на підприємстві Agila (компанія Mylan), Індія.</i></p> <p><i>Усі суб'єкти отримали одноразову підшкірну ін'єкцію препарату, що містив 40 мг GP2017-Cook або 40 мг GP2017-Schaftenau, уранці Дня 1. Суб'єкти перебували у стаціонарі до Дня 10. Оцінки ФК, імуногенності та безпеки проводилися до Дня 72.</i></p> <p><i>Після Дня 10 суб'єкти поверталися до клінічного центру амбулаторно для запланованих оцінок ФК, імуногенності та безпеки до Дня 72.</i></p>
12. Основні критерії включення	<p><i>Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років включно.</i></p> <p><i>Суб'єкти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до однієї з двох груп лікування та стратифіковані за категоріями маси тіла:</i></p> <p><i>низька: 50,0–64,9 кг</i></p> <p><i>середня: 65,0–79,9 кг</i></p> <p><i>висока: 80,0–95,0 кг</i></p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний продукт: GP2017-Cook</p> <p>Активний інгредієнт: адалімумаб</p> <p>Номер серії 1<sup>1</sup>: C1042901</p> <p>Номер серії 2<sup>2</sup>: 7007468</p> <p>Формуляція / сила дії: 40 мг у 0,8 мл розчину</p> <p>Презентація: розчин у попередньо наповненому шприці</p> <p>Шлях введення: підшкірно (s.c.)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтний продукт: GP2017-Schaftenau</p> <p>Активний інгредієнт: адалімумаб</p> <p>Номер серії 1<sup>1</sup>: C1042901</p> <p>Номер серії 2<sup>2</sup>: 7007467</p> <p>Формуляція / сила дії: 40 мг у 0,8 мл розчину</p> <p>Презентація: розчин у попередньо наповненому шприці</p> <p>Шлях введення: підшкірно (s.c.)</p>
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Забір зразків крові для визначення концентрації адалімумабу проводився до введення досліджуваного препарату (перед дозою) та через 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 360, 528, 696, 1032, 1368 та 1704 години після введення дози.</p> <p>Концентрації адалімумабу в сироватці визначали за допомогою валідованого імуноферментного аналізу (ELISA).</p> <p>Наступні фармакокінетичні (ФК) параметри були проаналізовані:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Первинні ФК-параметри: <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{0-last}</math>;</li> <li>• Ключовий вторинний ФК-параметр: <math>AUC_{0-360}</math>;</li> <li>• Інші вторинні ФК-параметри: <math>\%AUC_{extrap}</math>, <math>CL_{0-last}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>kel</math>, <math>t_{1/2}</math>.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Оцінка безпеки включала:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• моніторинг та реєстрацію лікування-асоційованих небажаних явищ (TEAEs), включно з серйозними небажаними явищами (SAEs);</li> <li>• супутню терапію;</li> <li>• оцінку місцевої переносимості, яку проводили суб'єкти за допомогою візуальної аналогової шкали та дослідник за шкалою реакцій у місці ін'єкції;</li> <li>• фізикальний огляд;</li> <li>• життєві показники (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура тіла, виміряна вушним термометром).</li> <li>• лабораторні тести безпеки (гематологія, клінічна біохімія, коагуляція та аналіз сечі);</li> <li>• електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях;</li> <li>• оцінку утворення антитіл до препарату (ADA) та подальшу оцінку їхньої специфічності та нейтралізуючого ефекту (утворення нейтралізуючих антитіл, NAbs), що аналізували за допомогою імуноаналізів.</li> </ul> <p>Забір зразків крові проводився у День 1 (перед дозою) та у Дні 16, 30, 44 і 72.</p>
18. Статистичні методи	<p>Оцінка біоеквівалентності ґрунтувалася на 90% довірчих інтервалах (ДІ) для співвідношення геометричних середніх значень (GP2017-Cook/GP2017-Schaftenau) за параметрами <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> концентрації адалімумабу.</p>

	<p>Для підтвердження біоеквівалентності 90% ДІ мали повністю знаходитися в межах загальноприйнятих меж біоеквівалентності (0,80–1,25).</p> <p>Аналіз коваріації (ANCOVA) проводився для логарифмічно трансформованих ФК-параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{0-last}</math> (первинний аналіз) та <math>AUC_{0-360h}</math> (ключовий вторинний аналіз).</p> <p>Пост-хок аналіз виконували для <math>AUC_{0-inf}</math>, виключаючи суб'єктів із менш ніж трьома точками даних у термінальній фазі або з екстраполяцією термінальної фази понад 20%. Додатковий пост-хок аналіз порівнював експозицію на основі <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> для двох груп лікування за підгрупами ADA.</p> <p>Модель ANCOVA включала лікування як фіксований ефект та масу тіла (безперервна змінна) як коваріату. У рамках ANCOVA проводили розрахунок середніх найменших квадратів (LSM) для груп лікування. Співвідношення обчислювали шляхом експоненціювання LSM, отриманих із аналізів логарифмічно трансформованих ФК-параметрів.</p> <p>Відповідно до підходу двох односторонніх тестів для біоеквівалентності, 90% CI для цих співвідношень були отримані для параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>AUC_{0-last}</math>. Результати безпеки оцінювали описово.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років включно.</p> <p>Суб'єкти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до однієї з двох груп лікування та стратифіковані за категоріями маси тіла:</p> <p>низька: 50,0–64,9 кг середня: 65,0–79,9 кг висока: 80,0–95,0 кг</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Після одноразового підшкірного введення 40 мг адалімумабу (GP2017-Cook або GP2017-Schaftenau) здоровим дорослим чоловікам, 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення геометричних середніх значень (GP2017-Cook / GP2017-Schaftenau) за первинним фармакокінетичним параметром <math>C_{max}</math> повністю знаходився в межах заздалегідь визначених стандартних меж біоеквівалентності (0,80–1,25).</p> <p>Щодо первинних кінцевих точок <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC_{0-last}</math>, біоеквівалентність не була підтверджена, оскільки 90% ДІ для цих двох параметрів перевищували верхню межу допустимого діапазону.</p> <p>Для ключової вторинної кінцевої точки <math>AUC_{0-360h}</math>, 90% ДІ повністю знаходився в межах діапазону 0,80–1,25, що свідчить про фармакокінетичну еквівалентність за цим параметром.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна частота виникнення побічних явищ, що виникли під час лікування (TEAE), була подібною в групах GP2017-Cook (39 учасників, 44,3%) та GP2017-Schaftenau (41 учасник, 45,6%).</p> <p>Найпоширенішими класами систем органів (SOC) були «інфекції та інвазії» (GP2017-Cook: 9 учасників, 10,2%; GP2017-Schaftenau: 12 учасників, 13,3%) та «порушення з боку нервової системи» (GP2017-Cook: 10 учасників, 11,4%; GP2017-Schaftenau: 10 учасників, 11,1%).</p> <p>Найпоширенішими побічними явищами на рівні преференційного терміна (PT) були «головний біль» (GP2017-Cook: 10 учасників, 11,4%; GP2017-Schaftenau: 9 учасників, 10,0%) та «назофарингіт» (GP2017-Cook: 6 учасників, 6,8%; GP2017-Schaftenau: 9 учасників, 10,0%).</p>

	<p>Між групами лікування не було клінічно значущих відмінностей щодо інтенсивності та зв'язку TEAE з лікуванням.</p> <p>Жодного серйозного побічного явища (SAE) не було зареєстровано, і жоден учасник не припинив участь у дослідженні достроково через побічні явища. Введення GP2017 не спричиняло болю у більшості учасників. Реакції в місці ін'єкції не спостерігалися в жодний момент після введення препарату. Не було виявлено клінічно значущих змін після введення препарату або відмінностей між групами лікування щодо місцевої переносимості, показників життєдіяльності та параметрів ЕКГ.</p> <p>Описова статистика лабораторних даних не показала клінічно значущих змін після введення препарату або відмінностей між групами лікування.</p> <p>Більше ніж дві третини учасників мали принаймні один позитивний результат на зв'язувальні антитіла (ADA) до 72-го дня (GP2017-Cook: 59 учасників, 67,0%; GP2017-Schaftenau: 64 учасники, 71,1%).</p> <p>Загалом 52 учасники (59,1%) у групі GP2017-Cook та 58 учасників (64,4%) у групі GP2017-Schaftenau мали нейтралізуючі антитіла (NAbs) при останньому позитивному зразку ADA.</p> <p>У цьому дослідженні введення GP2017 (40 мг підшкірно) з двох виробничих майданчиків (Cook і Schaftenau) було безпечним та добре переносимим здоровими чоловіками.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Для первинної кінцевої точки Стах, 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричних середніх між GP2017-Cook та GP2017-Schaftenau знаходився в межах стандартних меж біоеквівалентності (0,8–1,25).</p> <p>Фармакокінетична біоеквівалентність між GP2017-Cook та GP2017-Schaftenau (після одноразового підшкірного введення 40 мг) за первинними кінцевими точками <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> не була підтверджена, оскільки верхні межі 90% ДІ децю перевищували значення 1,25. Це пояснюється впливом імуногенності, оскільки розвиток антитіл до препарату (ADA) призводив до більш швидкого зниження концентрації адалімумабу у ADA-позитивних учасників порівняно з ADA-негативними.</p> <p>Через більш швидке зниження концентрації було менше точок даних для опису термінальної фази, що призвело до менш надійної оцінки <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> у ADA-позитивних учасників в обох групах лікування.</p> <p>Пост-хок аналіз, проведений для <math>AUC_{0-\infty}</math> у загальній популяції дослідження з виключенням учасників, які мали менше ніж 3 точки даних у термінальній фазі або екстраполяцію термінальної фази понад 20%, показав, що 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх знаходився в межах стандартних меж біоеквівалентності (0,8–1,25).</p> <p>Для ключової вторинної кінцевої точки <math>AUC_{0-360h}</math> 90% ДІ співвідношення геометричних середніх також знаходився в межах стандартних меж біоеквівалентності (0,8–1,25).</p> <p>Вплив імуногенності на фармакокінетичну біоеквівалентність був помітним при врахуванні розвитку ADA. У ADA-негативних учасників 90% ДІ співвідношень геометричних середніх для двох первинних параметрів <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>AUC_{0-last}</math> знаходилися в межах попередньо визначених меж біоеквівалентності.</p>

	<p><i>Введення одноразової підшкірної дози 40 мг адалімумабу з двох виробничих майданчиків (Cook, USA і Sandoz GmbH (Schafftenau), Austria) було безпечним та добре переносимим. Не було виявлено клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо загальної безпеки, переносимості, місцевої толерантності та імуногенності.</i></p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> (підпис) Корновська АСВ (П. І. Б.)</p> 