

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):	ЕРЕЛЗІ
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:	<p>Фактор некрозу пухлин (TNF, ФНП) – цитокін, що відіграє основну роль у розвитку запального процесу при ревматоїдному артриті. Підвищений рівень ФНП також виявляється у синовіальній оболонці та псоріатичних бляшках пацієнтів із псоріатичним артритом, а також у сироватці та синовіальній тканині пацієнтів із анкілозивним спондилітом. Інфільтрація псоріатичної бляшки запальними клітинами, включаючи Т-клітини, призводить до підвищення рівня ФНП у місцях псоріатичного ураження порівняно з неураженими ділянками шкіри. Етанерцепт є конкурентним інгібітором зв'язування ФНП із його поверхневими клітинними рецепторами, а отже, він пригнічує біологічну активність ФНП. ФНП та лімфотоксин-прозапальні цитокіни, які зв'язуються із двома окремими клітинними поверхневими рецепторами фактора некрозу пухлин (РФНП): 55 кДа (p55) та 75 кДа (p75). Обидва РФНП існують в організмі в мембрано зв'язаній та розчинній формах. Розчинні РФНП регулюють біологічну активність ФНП. Таким чином, етанерцепт перешкоджає виникненню клітинної відповіді, опосередкованої ФНП, за рахунок біологічної інактивації ФНП. Етанерцепт також здатний модулювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал у низхідному напрямку (наприклад, цитокіни, адгезивні молекули або протеїнази), та стимулюються або регулюються ФНП.</p>
1) первинна фармакодинаміка	Загалом, результати <i>in vitro</i> біоаналізів, а також аналізів зв'язування з мішенями та рецепторами,

проведених для контролю та характеристики Ерелзі, показали, що Ерелзі має таку ж специфічність зв'язування з мішенями TNF $\alpha$  та LT $\alpha$  *in vitro*, як і Enbrel/EU (Енбрел - референтний препарат з ринку ЄС) та Enbrel/US (Енбрел -референтний препарат з ринку США), а також подібну функціональну нейтралізацію TNF $\alpha$ , як у тесті з репортерним геном. Афіність зв'язування з усіма протестованими Fc-рецепторами (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII та FcRn) була подібною між Ерелзі, Enbrel/EU та Enbrel/US, як і зв'язування з людським C1q, а також здатність інгібувати апоптоз, опосередкований TNF $\alpha$ . Діапазон активності CDC для Ерелзі був дещо вищим, ніж для Enbrel/EU та Enbrel/US. Щодо ADCC, для Ерелзі спостерігалася нижча активність, що, ймовірно, пов'язано з вищим вмістом фукозилізованих N-гліканів у Ерелзі, оскільки добре встановлено, що активність ADCC корелює з рівнем афукозилування.

Для оцінки фармакодинаміки (ФД) та ефективності Ерелзі у порівнянні з Enbrel/EU було використано трансгенну мишачу модель поліартриту з експресією людського TNF $\alpha$  (штам Tg197), оскільки вона має ключові характеристики, спільні з ревматоїдним артритом. У цій мишачій моделі ревматоїдного артрити трансгенні миші (штам Tg197) розвивають хронічний поліартрит, що залежить від ектопічної надекспресії біоактивного людського TNF, з 100% частотою виникнення у віці 4–7 тижнів (Keffer et al., 1991).

Ця модель є добре вивченою, високовідтворюваною, і загалом її характеристики — клінічні симптоми, патологія синовіальної оболонки та кісткової тканини, профіль експресії цитокінів і генів — можуть бути оцінені у кореляції з *in vivo* фармакологічною активністю етанерцепту (Chou & Panayi, 2001; Bendele, 2001; Kannan et al., 2005; Cai et al., 2006; Maitly et al., 2011).

У пілотному дослідженні «Пілотне фармакодинамічне дослідження з одноразовим та багаторазовим внутрішньочеревним і підшкірним введенням препарату у мишей Tg197» Enbrel/EU використовувався для визначення найбільш відповідної експериментальної схеми для остаточного ФД-дослідження в моделі Tg197. На основі цього пілотного дослідження було проведено остаточне *in vivo* ФД-дослідження «Порівняльне фармакодинамічне дослідження з одноразовим та багаторазовим внутрішньочеревним

	<p>введенням препарату у мишей Tg197», у якому Enbrel/EU використовувався як компаратор, а Ерелзі — у дозі 10 мг/кг, введеній внутрішньочеревно (i.p.) за трьома різними схемами дозування (одноразове введення та лікування двічі на тиждень протягом 2 або 4 тижнів) для оцінки та порівняння ФД-профілю. Хоча внутрішньочеревний шлях введення відрізняється від клінічної практики підшкірного (s.c.) введення, він був обраний через наявність обширних історичних даних щодо ефективності Enbrel при введенні i.p. мишам Tg197 (Keffer et al., 1991; Maity et al., 2011). Підшкірний шлях також використовувався у пілотному дослідженні «Пілотне фармакодинамічне дослідження з одноразовим та багаторазовим внутрішньочеревним і підшкірним введенням препарату у мишей Tg197», оскільки він є зареєстрованим шляхом введення для Enbrel/EU у людей і є шляхом введення Ерелзі у клінічних дослідженнях, а також передбаченим для комерційного застосування.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p><i>Вторинні фармакодинамічні дослідження не входять до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1).</i></p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Дослідження з безпеки фармакології не є обов'язковими для біосимілярного препарату, розробленого відповідно до чинних рекомендацій ЕМА "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1). Однак параметри фармакології безпеки, що охоплюють серцево-судинну систему, такі як запис електрокардіограм та вимірювання артеріального тиску, були оцінені в дослідженні токсичності при повторному дозуванні на мавпах (дослідження «Ключове дослідження токсичності при багаторазовому підшкірному введенні протягом 4 тижнів на мавпах, з оцінкою токсикокінетики та імуногенності»). Ні Ерелзі, ні Enbrel/EU не продемонстрували жодних побічних ефектів за цими параметрами фармакології безпеки.</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p><i>Фармакодинамічні дослідження взаємодії лікарських засобів не входять до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до</i></p>

	<p><i>керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1).</i></p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Було розроблено імуноферментні аналізи (ELISA) для визначення концентрацій етанерцепту (Ерелзі та Enbrel/EU) у зразках сироватки крові кролів (пілотне дослідження «Пілотне порівняльне фармакокінетичне дослідження з одноразовим підшкірним введенням у самців кролів» та ФК-дослідження на кролях, що відповідає вимогам GLP і мавп (GLP-дослідження токсичності при повторному дозуванні — «Ключове дослідження токсичності при багаторазовому підшкірному введенні протягом 4 тижнів на мавпах, з оцінкою токсикокінетики та імуногенності»)</p> <p>Для виявлення антитіл проти етанерцепту у зразках сироватки макак-<i>Супомігус</i> було розроблено імуноаналіз на основі електрохемілюмінесценції (ECL) з мостовим форматом. Аналіз проводився у два етапи: скринінг, за яким слідував підтверджувальний тест.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Фармакокінетичні (ФК) дослідження для Ерелзі були обмежені оцінкою абсорбції з порівнянням до Enbrel/EU. У пілотному дослідженні «Пілотне порівняльне фармакокінетичне дослідження з одноразовим підшкірним введенням у самців кролів» було оцінено ФК п'яти різних формул Ерелзі, і встановлено формулу, яка демонструє добру порівняльність з оригінальною формою Enbrel, на відміну від інших протестованих формул. Відтак основне порівняльне ФК-дослідження «Основне порівняльне фармакокінетичне дослідження з одноразовим підшкірним введенням у самців кролів» було проведено з використанням формули цитрат/лізин/50.</p> <p>Для оцінки ФК концентрацію етанерцепту в сироватці крові кролів визначали за допомогою валідованого імуноферментного аналізу (ELISA).</p> <p>У пілотному дослідженні фармакокінетики формул «Пілотне порівняльне фармакокінетичне дослідження з одноразовим підшкірним введенням у самців кролів» було оцінено вплив п'яти формуляцій на абсорбцію Ерелзі у порівнянні з Enbrel/EU. Основне порівняльне ФК-дослідження «Основне порівняльне фармакокінетичне дослідження з одноразовим підшкірним введенням у самців</p>

	<p>кролів» було проведено з використанням формули Ерелзі, яка продемонструвала подібні ФК-властивості до оригінальної формули Enbrel (тобто 50 мМ цитрату/25 мМ лізину).</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів 90% довірчий інтервал (ДІ) повністю знаходився в межах 80–125%, що відповідає стандартному діапазону прийнятності для встановлення біоеквівалентності.</p>
3) розподіл	<p><i>Дослідження розподілу не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1).</i></p>
4) метаболізм	<p><i>Дослідження метаболізму не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1).</i></p> <p><i>Крім того, метаболічні шляхи лікарських засобів, отриманих біотехнологічним шляхом, загалом добре вивчені, і очікуваним результатом їх метаболізму є деградація до малих пептидів та окремих амінокислот.</i></p>
5) виведення	<p><i>Дослідження екскреції не входить до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1).</i></p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p><i>Фармакокінетичні дослідження взаємодії лікарських засобів не входять до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1).</i></p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p><i>Інші фармакокінетичні дослідження не входять до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1).</i></p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Окремі дослідження токсичності при одноразовому введенні не проводились. На</p>

	<p>основі результатів першого введення у дослідженні токсичності «Ключове дослідження токсичності при багаторазовому підшкірному введенні протягом 4 тижнів на мавпах, з оцінкою токсикокінетики та імуногенності» при повторному дозуванні не було зафіксовано летальних випадків або змін загального стану протягом одного дня після підшкірного (s.c.) введення Ерелзі та Enbrel/EU макакам-Сynomolgus у дозі 15 мг/кг.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Макака-Сynomolgus була обрана як релевантний вид для дослідження токсичності при повторному дозуванні у дослідженні «Ключове дослідження токсичності при багаторазовому підшкірному введенні протягом 4 тижнів на мавпах, з оцінкою токсикокінетики та імуногенності», оскільки під час розробки у Enbrel було зафіксовано нижчу імуногенність у макак порівняно з іншими видами, а поява імуногенності вже через 2 тижні зробила гризунів непридатними для отримання достовірних даних щодо безпеки при повторному введенні (Enbrel EPAR; Enbrel BLA 103795 – Огляд неклінічної фармакології та токсикології). Крім того, було показано в <i>in vitro</i> аналізах, що неонатальний Fc-рецептор (FcRn) та Fc-гамма-рецептор (FcγR) макак-Сynomolgus і людей мають подібну афінність до Fc-домена людського імуноглобуліну G (IgG) (Presta, 2005; Warncke et al., 2012). Підшкірний (s.c.) шлях введення був обраний для дослідження токсичності у дослідженні «Ключове дослідження токсичності при багаторазовому підшкірному введенні протягом 4 тижнів на мавпах, з оцінкою токсикокінетики та імуногенності», оскільки він є зареєстрованим шляхом введення для Enbrel/EU у людей, використовується для Ерелзі у клінічних дослідженнях і запланований для комерційного застосування.</p> <p>У висновку, підшкірне введення Ерелзі та Enbrel/EU у дозі 15 мг/кг самцям і самкам макак-Сynomolgus кожні 3 дні протягом 4 тижнів призвело до подібного токсикокінетичного профілю, а також очікуваної імуногенної реакції у тварин, які отримували Ерелзі та Enbrel/EU. Токсикологічний профіль демонстрував типову посилену фармакологічну дію, що, ймовірно, пов'язана з виявленою імуногенністю. Важливо, що ефекти були подібними між Ерелзі та Enbrel/EU.</p> <p>У жодній із досліджуваних груп не було зафіксовано летальних випадків, пов'язаних із</p>

	<p>лікуванням, а також не спостерігалось змін маси тіла.</p> <p>Місцеві реакції у місцях ін'єкцій, що проявлялися у вигляді еритематозного висипу, були зафіксовані в одного самця, який отримував Ерелзі, та у двох самців, які отримували Enbrel/EU. Гістопатологічне дослідження виявило запальні ураження тканин у місцях введення препарату в обох групах.</p> <p>Порівнянність місцевої переносимості між Ерелзі та Enbrel/EU підтверджується наявністю подібних шкірних реакцій та запальних змін у місцях ін'єкцій. У самця, який отримував Ерелзі, реакція була більш вираженою, з ознаками ураження у віддаленій ділянці, супроводжувалася підвищенням температури тіла та значними змінами гематологічних показників. Проте запальні гістологічні зміни були виявлені у більшості або всіх тварин у кожній групі. Усі шкірні реакції були тимчасовими та майже повністю або повністю регресували до завершення дослідження.</p> <p>Випадки висипу, індукованого Enbrel, а також супутні зміни у параметрах еритроцитарної ланки та імунологічних субпопуляцій, включаючи нейтропенію, раніше не описувалися у рецензованих наукових джерелах. Водночас, огляд ЕМА щодо Enbrel/EU (Enbrel, EPAR) коротко згадує про підвищену частоту та/або вираженість інфільтрації імунних клітин у місцях ін'єкцій у 26-тижневому дослідженні токсичності при повторному введенні препарату на макаках, що узгоджується з результатами 4-тижневого дослідження Ерелзі.</p> <p>Узагальнення: зареєстровані побічні ефекти Ерелзі та Enbrel/EU частково відображають потенційно посилену фармакодинамічну дію та вважаються пов'язаними з імуногенними властивостями досліджуваних препаратів у макак. Застосування альтернативної лікарської форми Ерелзі порівняно з Enbrel/EU не вплинуло на порівнянність профілю безпеки та фармакокінетичних характеристик.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p><i>Дослідження генотоксичності не входять до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev. 1)</i></p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p><i>Не застосовно</i></p>

4) канцерогенність:	<i>Дослідження канцерогенності не входять до обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЄМЕА/СНМР/ВМВР/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 обсягу програми розробки біосимілярів відповідно до керівництва "Подібні біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: неклінічні та клінічні аспекти" (ЄМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1)</i>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<i>Не застосовно</i>
ембріотоксичність	<i>Не застосовно</i>
пренатальна і постнатальна токсичність	<i>Не застосовно</i>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<i>Не застосовно</i>
б) місцева переносимість	<i>Спеціальні дослідження місцевої переносимості для Ерелзі не проводилися. Водночас місцева переносимість оцінювалася у дослідженні фармакокінетики після одноразового введення у кролів, а також у дослідженні токсичності при багаторазовому введенні у мавп («Ключове дослідження токсичності при багаторазовому підшкірному введенні протягом 4 тижнів на мавпах, з оцінкою токсикокінетики та імуногенності»). Ерелзі добре переносився після одноразової болюсної ін'єкції у кролів. Після багаторазового введення (кожні 3 дні) Ерелзі та Enbrel/EU спричиняли подібні шкірні реакції — висипання, еритему, набряк та запальні реакції у місцях ін'єкції. Загалом, Ерелзі та Enbrel/EU продемонстрували схожу місцеву переносимість.</i>
7) додаткові дослідження токсичності:	<i>На основі наданих неклінічних даних та клінічного досвіду застосування референтного препарату, немає додаткових специфічних питань безпеки, які б вимагали проведення додаткових досліджень на тваринах для запропонованого біосиміляру Ерелзі, відповідно до чинних рекомендацій ЕМА "Подібні</i>

	<i>біологічні лікарські засоби, що містять білки, отримані біотехнологічним шляхом, як активну речовину: Неклінічні та клінічні аспекти" (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev. 1)</i>
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>Для розробки Ерелзі як подібного біологічного лікарського засобу до Enbrel було продемонстровано, що Ерелзі має фармакологічний профіль, подібний до Enbrel/EU та Enbrel/US <i>in vitro</i>, а також подібний до Enbrel/EU <i>in vivo</i>.</p> <p>Порівняльні неклінічні <i>in vitro</i> дані Ерелзі, Enbrel/EU та Enbrel/US показали подібну афінність зв'язування з TNF<math>\alpha</math> та протестованим спектром Fc-рецепторів. Крім того, функціональність зв'язування щодо нейтралізації активності TNF<math>\alpha</math> та LT<math>\alpha</math> була подібною між Ерелзі та референтним препаратом. Виявлено відмінності в активності CDC та ADCC між Ерелзі і Enbrel/EU та Enbrel/US. Виявлені незначні відмінності у N-глікозилюванні, які, ймовірно, пов'язані з незначними відмінностями в активності ADCC. Ці незначні відмінності в активності CDC та ADCC Ерелзі порівняно з Enbrel не вважаються клінічно значущими, оскільки ні CDC, ні ADCC не розглядаються як релевантні механізми дії етанерцепту для зареєстрованих показань.</p> <p>Оцінка ефективності чутливої дози Ерелзі та Enbrel/EU при одноразовому або багаторазовому внутрішньочеревному введенні показала однаковий вплив на клінічний профіль артриту та гістопатологічне дослідження уражень синовіальної оболонки та суглобів у трансгенній мишачій моделі поліартриту з експресією людського TNF<math>\alpha</math> (штам Tg197). Загалом, дані свідчать про те, що інгібування прогресування захворювання, викликане як Ерелзі, так і Enbrel/EU, є подібним у трансгенній мишачій моделі поліартриту, яка тісно імітує клінічну ситуацію у людей.</p> <p>У висновку, порівняльні дослідження, що аналізують зв'язування з TNF<math>\alpha</math>, комплексну панель Fc-рецепторів та C1q, а також</p>

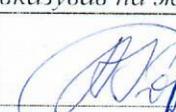
	<p>функціональні тести (нейтралізація активності TNF<math>\alpha</math> та LT<math>\alpha</math>, інгібування апоптозу), разом із релевантною <i>in vivo</i> моделлю поліартриту, показали, що Ерелзі є подібним до Enbrel/EU за проаналізованими неклінічними фармакологічними параметрами.</p> <p>Фармакокінетичні та токсикологічні профілі Ерелзі та Enbrel/EU є порівняльними. Сукупні дані з безпеки підтверджують, що Ерелзі є біоеквівалентом Enbrel/EU за профілем безпеки.</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 №1**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i><b>ЕРЕЛЗІ</b></i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні Лікарські Засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ, Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (виробництво in bulk, пакування, випуск серії, контроль серії); Ай Ді Ті Біологіка ГмбХ, Німеччина (пакування, контроль 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 Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) ЕйендЕм Стабтест Лабор фюр Аналітик унд Штабілітетпрюфунген ГмбХ, Німеччина (контроль серії)</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, двопослідовне перехресне дослідження з метою визначення фармакокінетики та безпеки Ерелзі і Енбрел (ліцензованого в ЄС) після одноразової підшкірної ін'єкції у здорових добровольців. GP15-101</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший учасник залучений: 21 листопада 2011 р. Останній учасник завершив: 20 квітня 2012 р.</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Сполучене Королівство</i>

9. Кількість досліджуваних	54 здорових дорослих добровольців, чоловіків та жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було визначення біоеквівалентності між Ерелзі та Енбрел за фармакокінетичними параметрами, такими як площа під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу, виміряної від моменту введення дози до останньої виміряної концентрації ( $AUC_{0-tlast}$ ), та максимальна спостережувана концентрація в сироватці крові ( $C_{max}$ ) після одноразової підшкірної ін'єкції дози 50 мг. Другорядні цілі були наступні: Подальше порівняння Ерелзі та Енбрел за такими критеріями: - Інші фармакокінетичні параметри ( $AUC_{0-\infty}$ , $t_{max}$ , $kel$ та $t_{1/2}$ ) - Імуногенність обох продуктів - Загальна безпека та місцева переносимість.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, поєдине сліпе, двопослідовне перехресне дослідження з двома періодами лікування, використовуючи ліцензований в ЄС Енбрел як референтний препарат.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 49 років включно, з масою тіла від 50 до 99,9 кг і індексом маси тіла від 19,0 до 29,9 $kg/m^2$ .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ерелзі 50 мг підшкірна (підшкірна) ін'єкція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ліцензований в ЄС Енбрел; 50 мг підшкірна ін'єкція (номер партії E88057).
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Концентрації етанерцепту в сироватці крові та наступні пов'язані параметри, де це можливо, були визначені для кожного добровольця: $AUC_{0-tlast}$ , $C_{max}$ , $AUC_{0-\infty}$ , відсоток $AUC$ , що екстраполюється від $tlast$ до нескінченності ( $\%AUC_{extrap}$ ), $t_{max}$ , $kel$ , $t_{1/2}$ та уявний загальний кліренс сироватки ( $CL/F$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Несприятливі події, клінічні лабораторні оцінки, електрокардіограми, життєво важливі показники, фізичне обстеження, оцінка місцевої переносимості (оцінки реакцій у місці ін'єкції та аналогові шкали для вимірювання болю), та імуногенність.
18. Статистичні методи	Аналіз дисперсії (ANOVA) був проведений на логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрах, $AUC_{0-tlast}$ і $C_{max}$ , окремо. Модель ANOVA включала послідовність, лікування, оператора (особу, яка виконувала введення дози) та період як фіксовані ефекти, а добровольця, вкладеного в послідовність, як випадковий ефект.  ЕРЕЛЗІ вважався біоеквівалентним Енбрел, якщо 90% довірчі інтервали (ДІ) для відношень геометричних середніх (ЕРЕЛЗІ/Енбрел) повністю містилися в інтервалі від 0,80 до 1,25 для $AUC_{0-tlast}$ і $C_{max}$ .  Усі інші фармакокінетичні параметри ( $AUC_{0-\infty}$ , $\%AUC_{extrap}$ , $t_{max}$ , $t_{1/2}$ , $kel$ і $CL/F$ ) аналізувалися описово. Аналізи дисперсії були виконані на логарифмічно трансформованому фармакокінетичному параметрі $AUC_{0-\infty}$ з використанням тієї ж моделі та методу, що і для первинного фармакокінетичного аналізу.

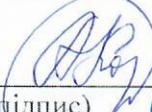
	<p>Був проведений аналіз з поправкою на дозування, при цьому <math>AUC_{0-tlast}</math> і <math>C_{max}</math> були скориговані для всіх добровольців відповідно до фактичної дози, яку отримали добровольці (нормалізація).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Добровольцями були здорові чоловіки або жінки віком від 19 до 49 років включно.</p>
20. Результати ефективності	<p>Вплив етанерцепту не був біоеквівалентним між ЕРЕЛЗІ і Енбрел. З точки зору <math>C_{max}</math>, 90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення геометричних середніх найменших квадратів (LS) повністю знаходились в межах прийнятних значень (0,80 до 1,25), як для номінальних, так і для фактичних доз. З точки зору <math>AUC_{0-tlast}</math> на основі номінальних доз, 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх LS були такими, що виходить за межі прийнятних значень для біоеквівалентності (0,80 до 1,25). При оцінці <math>AUC_{0-tlast}</math> (норм), скорегованої на фактичну введену дозу, 90% ДІ для співвідношення геометричних середніх LS були такими, що повністю міститься в межах прийнятних значень (0,80 до 1,25). Додатково було проведено спеціальний аналіз, який враховував ефект оператора у моделі ANOVA: дози 50 мг ЕРЕЛЗІ та 50 мг Енбрел були введені 4 різними операторами під час дослідження. Інші фармакокінетичні параметри (<math>AUC_{0-t}</math>, CL F, <math>k_{el}</math>, <math>t_{max}</math> і <math>t_{1/2}</math>) були порівняними між ЕРЕЛЗІ та Енбрел.</p>
21. Результати безпеки	<p>Одноразові підшкірні дози 50 мг ЕРЕЛЗІ та 50 мг Енбрел добре переносилися здоровими чоловіками та жінками. Більшість небажаних явищ були легкого ступеня тяжкості та вирішувалися без лікування. Не було помітної різниці в профілях переносимості між ЕРЕЛЗІ та Енбрел. Не виявлено жодних занепокоєнь щодо безпеки стосовно клінічних лабораторних показників, життєво важливих показників, ЕКГ, аналогових шкал болю та результатів фізичного огляду під час дослідження. Не було виявлено вироблення антитіл проти ЕРЕЛЗІ або Енбрел.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>ЕРЕЛЗІ був порівняний з Енбрел з точки зору фармакокінетичної біоеквівалентності, враховуючи всі доступні аналізи для основної мети: <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-tlast}</math>. Крім того, профіль безпеки та переносимості не вказував на жодні значущі відмінності між ЕРЕЛЗІ та Енбрел.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>             (підпис)            Корновська            (П. І. Б.)         </p> 

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i><b>ЕРЕЛЗІ</b></i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича ділянка Асептичні Лікарські Засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ, Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (виробництво in bulk, пакування, випуск серії, контроль серії); Ай Ді Ті Біологіка ГмбХ, Німеччина (пакування, контроль 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 Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) ЕйендЕм Стабтест Лабор фюр Аналітик унд Штабілітетпрюфунген ГмбХ, Німеччина (контроль серії)</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, двопослідовне перехресне дослідження з метою визначення фармакокінетики та безпеки Ерелзі і Енбрел (ліцензованого в США) після одноразової підшкірної ін'єкції у здорових добровольців. GP15-102</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший доброволець залучений: 28 лютого 2012 р. Останній доброволець завершив: 23 серпня 2012 р..</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Сполучене Королівство</i>

9. Кількість досліджуваних	54 здорових дорослих добровольців, чоловіків та жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було визначення біоеквівалентності між ЕРЕЛЗІ та Енбрел за фармакокінетичними параметрами, такими як площа під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу, виміряної від моменту введення дози до останньої виміряної концентрації ( $AUC_{0-tlast}$ ), та максимальна спостережувана концентрація в сироватці крові ( $C_{max}$ ) після одноразової підшкірної ін'єкції дози 50 мг. Другорядні цілі полягали в подальшому порівнянні ЕРЕЛЗІ та Енбрел за наступними критеріями: - Інші фармакокінетичні параметри ( $AUC_{0-\infty}$ , $t_{max}$ , $kel$ і $t_{1/2}$ ); - Імуногенність обох продуктів; - Загальна безпека та місцева переносимість.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, двопослідовне перехресне дослідження з двома періодами лікування, використовуючи ліцензований в США Енбрел як референтний препарат.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 49 років включно, з масою тіла від 50 до 99,9 кг і індексом маси тіла від 19,0 до 29,9 $kg/m^2$ .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЕРЕЛЗІ; 50 мг підшкірна ін'єкція (номер партії 2G27062011)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ліцензований в США Енбрел; 50 мг підшкірна ін'єкція (номер партії 1026663)
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Концентрації етанерцепту в сироватці крові та наступні пов'язані параметри, де це можливо, були визначені для кожного добровольця: $AUC_{0-tlast}$ , $C_{max}$ , $AUC_{0-\infty}$ , відсоток $AUC$ , що є результатом екстраполяції від $tlast$ до нескінченності (% $AUC_{extrap}$ ), $t_{max}$ , $kel$ , $t_{1/2}$ та уявний загальний кліренс сироватки ( $CL/F$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, клінічні лабораторні оцінки, електрокардіограми (ЕКГ), життєво важливі показники, фізичне обстеження, оцінка місцевої переносимості (оцінки реакцій у місці ін'єкції та аналогові шкали для вимірювання болю), та імуногенність.
18. Статистичні методи	Аналіз дисперсії (ANOVA) був проведений на логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрах $AUC_{0-tlast}$ і $C_{max}$ окремо. Модель ANOVA включала послідовність, лікування, оператора (особу, що виконувала введення дози) та період як фіксовані ефекти, а добровольця, вкладеного в послідовність, як випадковий ефект. ЕРЕЛЗІ вважався біоеквівалентним Енбрел, якщо 90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношень геометричних середніх (ЕРЕЛЗІ/Енбрел) повністю містилися в інтервалі від 0,80 до 1,25 для $AUC_{0-tlast}$ і $C_{max}$ . Усі інші фармакокінетичні параметри ( $AUC_{0-\infty}$ , % $AUC_{extrap}$ , $t_{max}$ , $t_{1/2}$ , $kel$ і $CL/F$ ) аналізувалися описово. Аналізи дисперсії були виконані на логарифмічно трансформованому фармакокінетичному параметрі $AUC_{0-\infty}$ з використанням тієї ж моделі та методу, що і для первинного фармакокінетичного аналізу.
19. Демографічні показники досліджуваної	Добровольцями були здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 49 років включно.

популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	<p><i>Етанерцепт, введений здоровим добровольцям у вигляді 50 мг підшкірної ін'єкції ЕРЕЛЗІ, був біоеквівалентним 50 мг підшкірній ін'єкції Енбрел на основі <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>C_{max}</math>. 90% довірчий інтервал (ДІ) для середніх розрахованих співвідношень повністю містився в межах прийняттого інтервалу (0,80 до 1,25).</i></p> <p><i>Інші фармакокінетичні параметри (<math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>CL/F</math>, <math>t_{max}</math> і <math>t_{1/2}</math>) були порівнянними між ЕРЕЛЗІ та Енбрел.</i></p>
21. Результати безпеки	<p><i>Одноразові підшкірні дози 50 мг ЕРЕЛЗІ та 50 мг Енбрел були добре перенесені здоровими чоловіками та жінками. Більшість побічних реакцій були легкого ступеня тяжкості та вирішувалися без лікування. Не було помітної різниці в профілях переносимості між ЕРЕЛЗІ та Енбрел.</i></p> <p><i>Не виявлено жодних занепокоєнь щодо безпеки стосовно клінічних лабораторних показників, життєво важливих показників, ЕКГ, аналогових шкал болю та результатів фізичного огляду під час дослідження.</i></p> <p><i>Не було виявлено вироблення антитіл проти ЕРЕЛЗІ або Енбрел.</i></p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Етанерцепт, введений здоровим добровольцям у вигляді 50 мг підшкірної ін'єкції ЕРЕЛЗІ, був біоеквівалентним ліцензованій в США 50 мг підшкірній ін'єкції Енбрел на основі <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>C_{max}</math>.</i></p> <p><i>Щодо інших фармакокінетичних параметрів (<math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, та <math>CL/F</math>), між ЕРЕЛЗІ та Енбрел не було помітних відмінностей.</i></p> <p><i>Одноразові підшкірні дози 50 мг ЕРЕЛЗІ та 50 мг Енбрел були добре перенесені здоровими чоловіками та жінками.</i></p> <p><i>Не було виявлено жодних занепокоєнь щодо безпеки, що стосуються клінічних лабораторних показників, життєво важливих показників, ЕКГ, оцінок місцевої переносимості та результатів фізичного огляду під час дослідження.</i></p> <p><i>Загалом, профілі безпеки та переносимості не вказували на жодні значущі відмінності між ЕРЕЛЗІ та Енбрел.</i></p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p></p> <p>(підпис) Корновська А.В.</p> <p>(П. І. Б.)</p>

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

**ЗВІТ №3**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<i><b>ЕРЕЛЗІ</b></i>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні Лікарські Засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ, Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (виробництво in bulk, пакування, випуск серії, контроль серії); Ай Ді Ті Біологіка ГмбХ, Німеччина (пакування, контроль 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 Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) ЕйендЕм Стабтест Лабор фюр Аналітик унд Штабілітетпрюфунген ГмбХ, Німеччина (контроль серії)</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, двопослідовне перехресне дослідження для визначення фармакокінетики та безпеки ЕРЕЛЗІ і Енбрел (ліцензованого в ЄС) після одноразової підшкірної ін'єкції дози 50 мг у здорових чоловіків-добровольців. GP15-104</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший доброволець залучений: 30 червня 2014 року Останній доброволець завершив: 19 листопада 2014 року</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Сполучене Королівство</i>

9. Кількість досліджуваних	54 добровольці
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета дослідження полягала у визначенні біоеквівалентності між ЕРЕЛЗІ і Енбрел у термінах фармакокінетичних (ФК) параметрів <i>C<sub>max</sub></i>, <i>AUC<sub>0-tlast</sub></i>, <i>AUC<sub>0-inf</sub></i> після одноразового підшкірного (п/ш) введення дози 50 мг.</p> <p>Вторинні цілі дослідження були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Порівняти інші ФК параметри <i>t<sub>max</sub></i>, <i>kel</i>, <i>t<sub>1/2</sub></i> між ЕРЕЛЗІ і Енбрел після одноразової п/ш ін'єкції дози 50 мг,</li> <li>- Імуногенність обох продуктів,</li> <li>- Оцінити та порівняти загальну безпеку, переносимість і локальну переносимість ЕРЕЛЗІ та Енбрел після одноразової п/ш ін'єкції дози 50 мг.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було одноцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, двопослідовним перехресним дослідженням з двома періодами лікування для оцінки фармакокінетики та профілю безпеки ЕРЕЛЗІ і Енбрел у 54 здорових дорослих чоловіків-добровольців.
12. Основні критерії включення	<p>Добровольці, які відповідали наступним критеріям, вважалися придатними для участі в дослідженні:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Добровольці мали надати письмову інформовану згоду перед проведенням будь-яких оцінок, пов'язаних з дослідженням.</li> <li>2. Чоловіки-добровольці віком від 18 до 49 років включно.</li> <li>3. Фізично та ментально здорові, визначені на основі фізичного огляду та лабораторних оцінок безпеки.</li> <li>4. Вага тіла від 50 до 99,9 кг та індекс маси тіла (ІМТ) від 19,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> включно.</li> <li>5. Некурці або колишні курці, які не курили щонайменше 6 місяців до введення ІІІ.</li> </ol> <p>Добровольці, які відповідали будь-якому з критеріїв виключення, не вважалися придатними для участі в дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тестовий продукт: ЕРЕЛЗІ</p> <p>Номер серії: S0014 (11 грудня 2015 р.)</p> <p>Спосіб введення: п/ш</p> <p>Доза: 50 мг/1,0 мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Продукт порівняння: Енбрел</p> <p>Номер серії: H76640 (31 грудня 2015 р.)</p> <p>Спосіб введення: п/ш</p> <p>Доза: 50 мг/1,0 мл розчин</p>
15. Супутня терапія	Не застосовано
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Основні ФК параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>C<sub>max</sub></i>: Максимальна спостережувана концентрація в сироватці (нг/мл)</li> <li>- <i>AUC<sub>0-tlast</sub></i>: Площа під кривою концентрація-час у сироватці, виміряна від часу введення до останньої вимірюваної концентрації (нг·год/мл)</li> <li>- <i>AUC<sub>0-inf</sub></i>: Площа під кривою концентрація-час у сироватці, виміряна від часу введення та екстрапольована до нескінченності (нг·год/мл)</li> </ul> <p>Другорядні ФК параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- %<i>AUC<sub>ex</sub></i>: Відсоток <i>AUC<sub>0-inf</sub></i>, отриманий шляхом екстраполяції</li> <li>- <i>CL<sub>0-inf</sub></i>: Уявний кліренс, обчислений як доза <i>AUC<sub>0-inf</sub></i></li> <li>- <i>kel</i>: Константа швидкості виведення (год<sup>-1</sup>)</li> <li>- <i>t<sub>max</sub></i>: Час до максимальної спостережуваної концентрації в сироватці (год)</li> </ul>

	- $t_{1/2}$ : Уявний термінальний період напіввиведення (год)
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки враховувала зафіксовані небажані явища (НЯ), життєво важливі показники, параметри електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, клінічні лабораторні дані, результати фізичного обстеження та імуногенність.
18. Статистичні методи	<p>Аналіз дисперсії (ANOVA) був проведений окремо для кожного з логарифмічно трансформованих фармакокінетичних (ФК) параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> (де ФК параметри були скориговані за 50/вміст білка перед початком).</p> <p>Біоеквівалентність ФК між ЕРЕЛЗІ та Енбрел повинна була бути продемонстрована, коли 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення ЕРЕЛЗІ/Енбрел повністю містився в діапазоні від 0,80 до 1,25 для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>.</p> <p>Аналіз ANOVA був виконаний за допомогою PROC MIXED у SAS. Основні ФК параметри (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>) були нормалізовані за вмістом білка (шляхом множення значень ФК параметрів на 50/[значення вмісту білка]) перед підгонкою моделі.</p> <p>Крім того, був проведений допоміжний аналіз некоригованих ФК параметрів (тобто <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math>), які далі називаються аналізом номінальної дози ФК. Усі вторинні ФК параметри були проаналізовані описово. Таким чином, усі ДІ, що повідомлялися для цих вторинних змінних, інтерпретувалися лише в ознайомчому сенсі. Крім того, були згенеровані описові статистики для <math>kel</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math> та залишкової площі.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні та фонові характеристики: Усього було рандомізовано 54 добровольці: 27 добровольців у послідовності лікування ЕРЕЛЗІ/Енбрел та 27 добровольців у Енбрел/ЕРЕЛЗІ. Усі добровольці отримали досліджуваний лікарський препарат, і жоден з них не був виключений або не припинив участь у дослідженні.</p> <p>Більшість добровольців були білими (53,7%), за ними слідували азіати (24,1%), чорні або афроамериканці (14,8%), та інші (7,4%).</p> <p>Аналітичні дані, отримані від 54 добровольців, які завершили дослідження, були доступні для статистичного аналізу.</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Основний аналіз:</p> <p>- Дослідження продемонструвало біоеквівалентність між лікуваннями на основі попередньо запланованого основного ФК аналізу після нормалізації дози, тобто 90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношень геометричних середніх ЕРЕЛЗІ/Енбрел для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> містилися в межах попередньо визначених меж (0,80 до 1,25).</p> <p>Вторинний та підтримуючий аналіз:</p> <p>- Підтримуючий ФК аналіз за номінальними дозами також показав біоеквівалентність, тобто 90% ДІ для співвідношень геометричних середніх ЕРЕЛЗІ/Енбрел для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> містилися в межах попередньо визначених меж (0,80 до 1,25).</p> <p>- 90% ДІ для співвідношень геометричних середніх для вторинних ФК кінцевих точок <math>t_{1/2}</math> та <math>kel</math> знаходилися в межах від 0,8 до 1,25, тим самим підтримуючи біоеквівалентність. Крім того, <math>T_{max}</math> був подібним між терапіями препаратами.</p>
21. Результати безпеки	ЕРЕЛЗІ добре переносився здоровими добровольцями в цьому дослідженні. Смертельні випадки, серйозні небажані явища (SAE) або відмови через небажані явища, що виникли під час лікування (TEAEs), не

	<p>траплялися. Жодне з зареєстрованих ТЕАЕс не мало важкого ступеня інтенсивності.</p> <p>- Загалом, незалежно від зв'язку з лікуванням, ТЕАЕс найчастіше повідомлялися в системах органів (SOCs) розладу крові та лімфатичної системи, розладів нервової системи та розладів дихальної, грудної та середостінної систем. Найчастіше повідомляли про нейтропенію, головний біль, назофарингіт та біль у ротоглотці із схожою пропорцією у добровольців, які повідомляли про ці ТЕАЕс між лікуваннями. Всі ТЕАЕс, про які повідомлялося в цьому дослідженні, мали легкий або помірний ступінь тяжкості.</p> <p>- Не було виявлено загальних тенденцій або клінічно значущих змін у клінічних лабораторних параметрах, життєво важливих показниках, ЕКГ, місцевій переносимості на місці ін'єкції. Усі результати фізичних оглядів були нормальними.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>На завершення, результати цього дослідження показують, що ЕРЕЛЗІ є біоеквівалентним до Енбрел і не виявляє значущих відмінностей у безпеці, переносимості та квалітативності порівняно з Енбрел.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p></p> <p>(підпис) Корновська А.</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 №4 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ЕРЕЛЗІ</b>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні Лікарські Засоби Шафтенсу (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ, Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (виробництво in bulk, пакування, випуск серії, контроль серії); Ай Ді Ті Біологіка ГмбХ, Німеччина (пакування, контроль 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 Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) ЕйендЕм Стабтест Лабор фюр Аналітик унд Штабілітетпрюфунген ГмбХ, Німеччина (контроль серії)</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, багатоцентрове дослідження для демонстрації еквівалентної ефективності та порівняння безпеки і імуногенності біосиміляра етанерцепту Ерелзі і Енбрел у пацієнтів з помірним та важким хронічним псоріазом бляшкового типу (EGALITY). GP15-302 EudraCT номер: 2012-002011-26</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Підтверджувальне дослідження безпеки та ефективності (Фаза III)</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перше відвідування першого пацієнта: 24 червня 2013 року Останнє відвідування останнього пацієнта: 30 березня 2015 року</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>74 дослідницькі центри відібрали пацієнтів, 3 центри мали лише невдалі скринінги та не рандомізували жодного пацієнта. 71 дослідницький центр рандомізував пацієнтів (у Болгарії, Чеській Республіці, Естонії,</i>

	<i>Німеччині, Угорщині, Польщі, Румунії, Росії, Словаччині, Південній Африці, Великій Британії та Україні).</i>
9. Кількість досліджуваних	546 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Основна мета полягала в демонстрації еквівалентної ефективності ЕРЕЛЗІ та Енбрел (затвердженого в ЄС) у пацієнтів із середньотяжким та тяжким хронічним бляшковим псоріазом щодо відсотка відповіді на Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 на 12-му тижні.</i></p> <p><i>Другорядні цілі в період лікування 1 (TP1; 12-й тиждень) були:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Порівняти частоти відповіді PASI 50, PASI 75 і PASI 90 між ЕРЕЛЗІ та Енбрел, зміни в PASI балах у пацієнтів, які отримували ЕРЕЛЗІ та Енбрел з плином часу. Порівняти відсотки відповіді ЕРЕЛЗІ та Енбрел, визначені за Оцінкою лікаря стану захворювання (IGA), порівняти пов'язані з охороною здоров'я показники якості життя (HRQoL) під час лікування ЕРЕЛЗІ і Енбрел за допомогою індексу якості життя дерматології (DLQI) та опитувальника здоров'я EuroQol 5-Dimension (EQ-5D)<sup>TM</sup>; функціональні можливості за індексом інвалідності опитувальника з оцінки здоров'я (HAQ-DI<sup>©</sup>), тільки у пацієнтів з історією псоріатичного артриту (PsA).</i></li> <li>- <i>Порівняти клінічну безпеку та переносимість ЕРЕЛЗІ та Енбрел, оцінюваних за основними показниками життєдіяльності, клінічними лабораторними змінними, електрокардіограмами (ЕКГ) і моніторингом побічних явищ (AE), реакції на місці ін'єкції (ISR), імуногенність, визначену за рівнем утворення антитіл до препарату проти ЕРЕЛЗІ та Енбрел.</i></li> </ul> <p><i>Другорядні цілі в період лікування 2 (TP2; з 12-го тижня до 30-го тижня) були:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Порівняти ефективність, безпеку та імуногенність у пацієнтів, які постійно лікувалися ЕРЕЛЗІ (Група 1a), порівняно з пацієнтами, які постійно лікувалися Енбрел (Група 2a), ефективність, безпеку та імуногенність об'єднаних даних від пацієнтів, які проходили повторні зміни лікування (Групи 1b та 2b), з об'єднаними даними від пацієнтів, які постійно лікувалися ЕРЕЛЗІ (Група 1a) та Енбрел (Група 2a).</i></li> </ul> <p><i>Цілі в період продовженої терапії (EP; з 30-го тижня до 52-го тижня) були:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Порівняти ефективність, довгострокову безпеку та імуногенність даних від пацієнтів, які постійно лікувалися ЕРЕЛЗІ (Група 1a), з даними пацієнтів, які постійно лікувалися Енбрел (Група 2a) після 30-го тижня до 52-го тижня, ефективність, довгострокову безпеку та імуногенність об'єднаних даних від пацієнтів, які проходили повторні зміни лікування, а потім продовжили останнє лікування після 30-го тижня ще на 22 тижні (Групи 1b та 2b) з об'єднаними даними від пацієнтів, які постійно лікувалися ЕРЕЛЗІ (Група 1a) та Енбрел (Група 2a) протягом 52 тижнів.</i></li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, подвійно сліпим, підтверджувальним дослідженням з безпеки та ефективності, яке передбачало рандомізацію 546 пацієнтів із середньотяжким та тяжким хронічним бляшковим псоріазом. Пацієнти були рандомізовані у 71 дослідницькому центрі.</i>
12. Основні критерії включення	<i>Популяція включених в дослідження пацієнтів складалася з дорослих чоловіків та жінок віком від 18 років з активним, але клінічно стабільним хронічним бляшковим псоріазом, який охоплює щонайменше 10% поверхні тіла, мінімальним балом PASI 10 (що вказує на</i>

	<i>середньотяжкий або тяжкий псоріаз) та які раніше отримували принаймні одну фототерапію або системну терапію псоріазу або, на думку дослідника, були кандидатами для отримання такої терапії.</i>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>ЕРЕЛЗІ вводили підшкірно (с.с.) в дозі 50 мг двічі на тиждень протягом перших 12 тижнів, а потім по 50 мг один раз на тиждень. Препарат надавався в попередньо заповнених шприцах. Номери серій: S0011, S0012 і S0014.</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Енбрел (затверджений в ЄС) вводився підшкірно (с.с.) в дозі 50 мг двічі на тиждень протягом перших 12 тижнів, а потім по 50 мг один раз на тиждень. Препарат надавався в попередньо заповнених шприцах. Номери серій: G75422, H76640, H18066 та H12012.</i>
15. Супутня терапія	<i>Не застосовано</i>
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Первинна кінцева точка: частота відповіді PASI 75 на 12-му тижні (TP1). Ключові вторинні кінцеві точки щодо відсоткової зміни показника PASI з 2-го до 12-го тижня: - Аналіз моделі повторних вимірювань зі змішаними ефектами (MMRM) - Середній усереднений ефект лікування (ATE). Інші вторинні кінцеві точки ефективності для TP1, TP2, EP та OA: - Частоти відповіді PASI 50, 75 та 90 - Відсоткова зміна від початкового рівня в показниках PASI - Глобальна оцінка лікаря (IGA), тобто частка пацієнтів, які досягли стану "ясний" (0) або "майже ясний" (1) (шкала від 0 до 4). Ці пацієнти були респондентами IGA згідно з визначенням - Зміна від початкового рівня в показниках IGA - Пов'язана з охороною здоров'я якість життя (HRQoL), оцінювана за відносними змінами в DLQI, EQ-5DTM та часткою пацієнтів, які досягли DLQI 0 або 1 - Функціональна здатність у пацієнтів з історією PsA, оцінювана за відносними змінами в HAQ-DIC та візуальній аналоговій шкалі (VAS) болю. Фармакокінетика: Мінімальні концентрації етанерцепту в сироватці крові визначалися у підгрупі з 147 пацієнтів (72 пацієнти, які отримували ЕРЕЛЗІ, та 75 пацієнтів, які отримували Енбрел) на вихідному рівні (День 1) і на 2, 4, 8 та 12 тижнях.</i>
17. Критерії оцінки безпеки	<i>Показники безпеки включали побічні явища, які виникли під час лікування (TEAEs), реакції на місці ін'єкції (ISRs), лабораторні показники, імуногенність, основні показники життєдіяльності, ЕКГ та фізичне обстеження.</i>
18. Статистичні методи	<i>Первинний аналіз для регуляторного подання був виконаний після завершення початкового 12-тижневого періоду лікування. Аналіз основної змінної був проведений на основі протокольного набору (PPS), який складався з усіх пацієнтів, які завершили дослідження до 12 тижня без значних відхилень від протоколу. Терапевтична еквівалентність за показником PASI 75 вважалася доведеною, якщо точний 95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці у показниках PASI 75 на 12 тижні повністю лежав у межах інтервалу [-18%; 18%]. Це статистично еквівалентне проведенню двох незалежних односторонніх тестів на рівні альфа 2,5% (по одному в кожному напрямку), обидва з яких мали бути успішними. Як ключова вторинна кінцева точка, відсоткова зміна PASI на всіх часових точках з 2-го до 12-го тижня аналізувалася за допомогою двох методів: аналізу моделі повторних вимірювань зі змішаними ефектами</i>

	<p>(MMRM) та аналізу середнього усередненого ефекту (ATE). Всі вторинні параметри ефективності, безпеки та імуногенності аналізувалися за допомогою описової статистики для безперервних або категоріальних змінних, залежно від їх характеру.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У TP1 групи лікування були добре збалансовані за демографічними характеристиками. Середній вік (<math>\pm</math> стандартне відхилення [SD]) у групах лікування становив <math>42,4 \pm 12,57</math> року, а 62,0% пацієнтів були чоловіками. Середня маса тіла (<math>\pm</math> SD) становила <math>86,1 \pm 19,93</math> кг, а середній індекс маси тіла (ІМТ) (<math>\pm</math> SD) — <math>28,509 \pm 5,7809</math> кг/м<sup>2</sup>. Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (527 пацієнтів [99,2%]).</p> <p>У TP2 групи лікування були добре збалансовані за демографічними характеристиками на вихідному рівні. Середній вік (<math>\pm</math> SD) становив <math>42,4 \pm 12,52</math> року, а 62,2% пацієнтів були чоловіками. Середня маса тіла (<math>\pm</math> SD) — <math>86,9 \pm 20,07</math> кг, а середній ІМТ (<math>\pm</math> SD) — <math>28,692 \pm 5,8192</math> кг/м<sup>2</sup>. Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (494 пацієнти [99,4%]).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці у пропорції пацієнтів, які досягли PASI 75 на 12-му тижні (ЕРЕЛЗІ–Енбрел), на основі протокольного набору TP1 (PPS) знаходився в межах попередньо визначеного інтервалу [-18%; 18%], тим самим підтвердивши терапевтичну еквівалентність між групами ЕРЕЛЗІ та Енбрел. Це було підтверджено також аналізом на основі повного аналізного набору TP1 (FAS). Результати аналізів підгруп (тобто стратифікації за вагою тіла [<math>&lt; 90</math> кг і <math>\geq 90</math> кг] та попередньою системною терапією [так/ні]) також не виявили різниці між групами ЕРЕЛЗІ і Енбрел.</p> <p>Комбінований аналіз (з початку дослідження до 52-го тижня) Не було виявлено жодних різниць між групами безперервного лікування ЕРЕЛЗІ і Енбрел, або між об'єднаними групами безперервного лікування та групами, що змінювали лікування протягом усього дослідження. Середній показник та відсоткова зміна від початкового рівня в середньому показнику PASI показали різкий спад до 12-го тижня, а потім залишалися майже стабільними з 18-го до 52-го тижня. Це було подібно для всіх груп лікування (безперервний ЕРЕЛЗІ проти безперервного Енбрел). Скоригована частота відповіді PASI 50 збільшувалася до 18-го тижня і залишалася стабільною згодом для всіх груп лікування. Відповідно, частота відповіді PASI 50 була максимальною тільки на 18-му тижні в загальній популяції. Скориговані частоти відповіді PASI 75 та PASI 90 поступово зростали до 30-го тижня і залишалися стабільними до 52-го тижня для всіх груп лікування.</p> <p>Спостерігалось поступове покращення (зниження) в загальному балу DLQI з 2-го до 18-го тижня, після чого бали залишалися загалом стабільними з 24-го до 52-го тижня. Це було подібним між безперервними групами ЕРЕЛЗІ і Енбрел на кожній контрольній точці з 2-го до 36-го тижня, пізніше, з 42-го до 52-го тижня, відсоткова зміна була трохи вищою в групі безперервного ЕРЕЛЗІ, ніж у групі безперервного Енбрел. Групи лікування були подібними на кожній контрольній точці.</p> <p>Результати фармакокінетики: Фармакокінетичне піддослідження на 147 чоловіках та жінках з хронічним бляшковим псоріазом показало подібні різні мінімальних</p>

	<p>концентрації етанерцепту в сироватці крові після багаторазового підшкірного введення ЕРЕЛЗІ 50 мг або Енбрел 50 мг на 2, 4, 8 та 12 тижнях у межах і між обома групами лікування, що вказує на стійкий вплив етанерцепту.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Випадки та типи побічних явищ, які виникли під час лікування (TEAEs), зареєстрованих протягом TP1 (порівнюючи ЕРЕЛЗІ проти Енбрел), TP2 та від початкового рівня до 12 тижня, від початкового рівня до 30 тижня та від початкового рівня до 52 тижня, були загалом подібними між групами лікування. Найбільш часто зареєстрованими TEAE були в системно-органичних класах (SOCs) «інфекції та інвазії», «захворювання шкіри та підшкірної клітковини» та «захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини» з подібною частотою між групами лікування. Більшість TEAE були слабкими або помірними за тяжкістю, з низькою частотою тяжких TEAE у будь-якій групі лікування протягом усіх періодів лікування з подібною частотою між групами. Постійне та подібне накопичення зареєстрованих TEAE присутнє для обох груп лікування протягом 52 тижнів дослідження.</p> <p>TEAE, які мали підозрюваний причинний зв'язок із досліджуваним лікуванням, виникали з подібною частотою у всіх групах лікування і у всіх періодах лікування; найбільш ураженими системами були «інфекції та інвазії».</p> <p>Загальна частота TEAE, які призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, була низькою та загалом подібною у всіх групах лікування.</p> <p>Побічні явища особливого інтересу (AESI), визначені відповідно до спеціальних попереджень та запобіжних заходів мітки Енбрел, зустрічалися рідко, з найбільш ураженими системами, включаючи «інфекції та інвазії», «новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені» та «захворювання шкіри та підшкірної клітковини».</p> <p>Небагато пацієнтів мали тяжкі побічні явища (SAE). Загальна частота SAE була загалом подібною у всіх групах лікування, але була вищою в об'єднаній змінній групі, ніж в об'єднаній безперервній групі в TP2. Не було кластеризації конкретних SAE. Один пацієнт у групі Енбрел помер від серцево-легеневої недостатності під час цього дослідження (TP1); смерть не вважалася пов'язаною з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Більшість реакцій на місці ін'єкції (ISR) були слабкими за тяжкістю. Менша частка пацієнтів у групі ЕРЕЛЗІ (8,5%), ніж у групі Енбрел (15,8%), повідомили про ISR від початкового рівня до 52 тижня, що пояснюється великою різницею у частоті ISR між групами в TP1. Частота ISR була подібною у всіх групах лікування у TP2 та EP.</p> <p>Основні показники життєдіяльності, фізикальне обстеження та результати ЕКГ були подібними для груп ЕРЕЛЗІ і Енбрел, а також для об'єднаних безперервних та об'єднаних змінних груп; не було виявлено патернів, які б свідчили про зв'язок із лікуванням або потенційну проблему безпеки.</p> <p>Щодо імуногенності, антитіла, що зв'язують анти-препаратні антитіла (ADA), рідко повідомлялися під час дослідження; усі пацієнти в групі лікування ЕРЕЛЗІ мали негативні результати ADA, і загалом 5 пацієнтів (1,9%) у групі Енбрел мали щонайменше один підтверджений позитивний результат ADA у TP1 до 18 тижня. Усі позитивні результати ADA у TP1 були виявлені протягом перших 4 тижнів лікування, і всі зразки тестувалися негативно на нейтралізуючі антитіла. Під час TP2 не було виявлено жодних ADA. Один позитивний</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)	<b>ЕРЕЛЗІ</b>
2. Заявник	<i>Сандоз ГмбХ, Австрія</i>
3. Виробник	<i>Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні Лікарські Засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ), Австрія (випуск серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ГмбХ, Біохеміштрассе 10, Унтерлангкампфен, Лангкампфен, 6336, Австрія (виробництво in bulk, пакування, випуск серії, контроль серії); Ай Ді Ті Біологіка ГмбХ, Німеччина (пакування, контроль 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 Фарма АГ, Швейцарія (контроль серії); Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія (контроль серії) ЕйендЕм Стабтест Лабор фюр Аналітик унд Штабілітетпрюфунген ГмбХ, Німеччина (контроль серії)</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, відкрите двостороннє перехресне дослідження для визначення фармакокінетики та безпеки Ерелзі після одноразової підшкірної ін'єкції за допомогою автоінжектора та попередньо заповненого шприца у здорових чоловіків-добровольців. GP15-103 EudraCT номер: 2013-004901-24</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Перший доброволець залучений: 18 березня 2014 року Останній доброволець завершив: 28 червня 2014 року</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Нідерланди</i>

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	Було рандомізовано 51 добровольця. Загалом 49 добровольців завершили дослідження згідно з протоколом.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Основна мета:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Продемонструвати біоеквівалентність Ерелзі, введеного за допомогою автоінжектора та попередньо заповненого шприца (PFS) як одноразової підшкірної (п/ш) ін'єкції в дозі 50 мг здоровим дорослим чоловікам щодо фармакокінетичних (ПК) параметрів <math>AUC_{0-1ast}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math>.</li> </ul> <p><i>Другорядні цілі:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вивчити та порівняти основні ФК параметри <math>AUC_{0-1ast}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math> та <math>C_{max}</math> за ваговими категоріями (низька: 50,0-79,9 кг, середня: 80,0-99,9 кг, висока: 100,0-140,0 кг) між автоінжектором та PFS, коли ЕРЕЛЗІ вводився як одноразова п/ш ін'єкція в дозі 50 мг.</li> <li>- Порівняти інші ФК параметри <math>t_{max}</math>, <math>kel</math>, <math>t_{1/2}</math> між автоінжектором та PFS, коли ЕРЕЛЗІ вводився як одноразова п/ш ін'єкція в дозі 50 мг, для всієї популяції та за ваговими категоріями.</li> <li>- Оцінити та порівняти загальну безпеку, переносимість та місцеву переносимість ЕРЕЛЗІ, введеного автоінжектором та PFS як одноразової п/ш ін'єкції в дозі 50 мг.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Це одноцентрове, рандомізоване, відкрите фазове дослідження I фази з двостороннім кросовером і двома варіантами лікування для демонстрації біоеквівалентності фармакокінетики та оцінки безпеки ЕРЕЛЗІ, введеного за допомогою автоінжектора та попередньо заповненого шприца (PFS) як одноразової підшкірної (п/ш) ін'єкції в дозі 50 мг здоровим дорослим чоловікам-добровольцям.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років включно з масою тіла від 50 до 140 кг і індексом маси тіла від 18,5 до 49,9 кг/м <sup>2</sup> включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Досліджуваний продукт, доза та спосіб введення:</i></p> <p><b>ЕРЕЛЗІ PFS</b>  Активна речовина: Етанерцепт  Форма/Сила дії: 50 мг в 1,0 мл розчині  Презентація: Розчин в попередньо заповненому шприці  Зовнішній вигляд: Прозорий до слабко опалесцентного, безбарвний до злегка жовтуватого розчин. Може містити маленькі, прозорі або білі плаваючі частинки білка.</p> <p><b>ЕРЕЛЗІ Автоінжектор</b>  Активна речовина: Етанерцепт  Форма/сила дії: 50 мг в 1,0 мл розчині  Презентація: Розчин в попередньо заповненому шприці всередині збірки автоінжектора  Зовнішній вигляд: Прозорий до слабко опалесцентного, безбарвний до злегка жовтуватого розчин. Може містити маленькі, прозорі або білі плаваючі частинки білка.</p> <p><i>Неактивні інгредієнти:</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Лимонна кислота</li> <li>- Трип-натрію цитрат x 2 H<sub>2</sub>O</li> <li>- NaCl</li> <li>- Сахароза</li> <li>- L-Лізину гідрохлорид</li> <li>- Вода для ін'єкцій</li> </ul> <p>Шлях введення: - s.c. (підшкірно)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні (ФК) змінні</p> <p>Були визначені наступні ФК параметри на основі індивідуальних профілів концентрації етанерцепту в сироватці крові залежно від часу: <i>C<sub>max</sub></i>, <i>t<sub>max</sub></i>, <i>AUC<sub>0-last</sub></i>, <i>AUC<sub>0-inf</sub></i>, <i>AUC<sub>extra</sub></i>, <i>kel</i>, <i>t<sub>1/2</sub></i> та <i>CL<sub>0-last</sub></i>.</p> <p>Аналіз основних змінних</p> <p>Основна мета — порівняти ФК-відповідь (<i>AUC<sub>0-last</sub></i>, <i>AUC<sub>0-inf</sub></i> та <i>C<sub>max</sub></i>) після одноразового підшкірного введення 50 мг ЕРЕЛЗІ за допомогою автоін'єктора або попередньо наповненого шприца.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки враховувала зафіксовані небажані явища (НЯ), життєво важливі показники, параметри електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, клінічні лабораторні дані, результати фізичного обстеження та імуногенність.
18. Статистичні методи	<p>Аналіз дисперсії (ANOVA) був проведений окремо для кожного з логарифмічно трансформованих ФК параметрів <i>C<sub>max</sub></i>, <i>AUC<sub>0-last</sub></i> та <i>AUC<sub>0-inf</sub></i> (де ФК параметри були скориговані за 50/вміст білка перед початком), тоді були перевірені нульова та альтернативна гіпотези. Біоеквівалентність ФК між Ерелзі та Енбрел повинна була бути продемонстрована, коли 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення Ерелзі/Енбрел повністю містився в діапазоні від 0,80 до 1,25 для <i>C<sub>max</sub></i>, <i>AUC<sub>0-last</sub></i> та <i>AUC<sub>0-inf</sub></i>.</p> <p>Крім того, був проведений допоміжний аналіз некоригованих ФК параметрів (тобто <i>C<sub>max</sub></i>, <i>AUC<sub>0-last</sub></i> та <i>AUC<sub>0-inf</sub></i>), які далі називаються аналізом номінальної дози ФК. Усі вторинні ФК параметри були проаналізовані описово. Таким чином, усі ДІ, що повідомлялися для цих вторинних змінних, інтерпретувалися лише в ознайомчому сенсі. Крім того, були згенеровані описові статистики для <i>kel</i>, <i>t<sub>max</sub></i>, <i>t<sub>1/2</sub></i> та залишкової площі.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усього було рандомізовано 54 добровольці: 27 добровольців у послідовності лікування Ерелзі/Енбрел та 27 добровольців у Енбрел/Ерелзі. Більшість добровольців були білими (53,7%), за ними слідували азіати (24,1%), чорні або афроамериканці (14,8%), та інші (7,4%).
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Основний аналіз:</p>

	<p>- Дослідження продемонструвало біоеквівалентність між лікуваннями на основі попередньо запланованого основного ФК аналізу після нормалізації дози, тобто 90% ДІ для співвідношень геометричних середніх Ерелзі/Енбрел для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> містилися в межах попередньо визначених меж (0,80 до 1,25).</p> <p>Вторинний та підтримуючий аналіз:</p> <p>- Підтримуючий ФК аналіз за номінальними дозами також показав біоеквівалентність, тобто 90% ДІ для співвідношень геометричних середніх Ерелзі/Енбрел для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t_{last}}</math> та <math>AUC_{0-inf}</math> містилися в межах попередньо визначених меж (0,80 до 1,25).</p> <p>- 90% ДІ для співвідношень геометричних середніх для вторинних ФК кінцевих точок <math>t_{1/2}</math> та <math>K_{el}</math> знаходилися в межах від 0,8 до 1,25, тим самим підтримуючи біоеквівалентність. Крім того, <math>T_{max}</math> був подібним між лікуваннями.</p>
21. Результати безпеки	<p>Ерелзі добре переносився здоровими добровольцями в цьому дослідженні. Смертельні випадки, серйозні небажані явища (SAE) або відмови через небажані явища, що виникли під час лікування (TEAEs), не траплялися. Жодне з зареєстрованих TEAEs не мало важкого ступеня інтенсивності.</p> <p>- Загалом, незалежно від зв'язку з лікуванням, TEAEs найчастіше повідомлялися в системах органів розладу крові та лімфатичної системи, розладів нервової системи та розладів дихальної, грудної та середостінної систем. Найчастіше повідомляли про нейтропенію, головний біль, назофарингіт та біль у ротоглотці із схожою пропорцією у добровольців, які повідомляли про ці TEAEs між лікуваннями. Всі TEAEs, про які повідомлялося в цьому дослідженні, мали легкий або помірний ступінь тяжкості.</p> <p>- Не було виявлено загальних тенденцій або клінічно значущих змін у клінічних лабораторних параметрах, життєво важливих показниках, ЕКГ, місцевій переносимості на місці ін'єкції. Усі результати фізичних оглядів були нормальними.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На завершення, результати цього дослідження показують, що ЕРЕЛЗІ є біоеквівалентним до Енбрел і не виявляє значущих відмінностей у безпеці, переносимості та імуногенності порівняно з Енбрел.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) Корновська А.В.</p> <p>(П. І. Б.)</p> 