

Додаток 30

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

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ЕРЛЕРО Ерлотиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 100 мг, по 150 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i> Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності введення в двох послідовностях однократної пероральної дози препарату Ерлотиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг від компанії «Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія у порівнянні з препаратом ТАРЦЕВА (Ерлотиніб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг від компанії «Роше Реджистрейшн Лімітед» (Roche Registration Limited), 6 Фалькон Вей, Шир Парк, Уелвін-Гарден Сіті, AL7 1TW, Велика Британія у здорових дорослих суб'єктів натщесерце, яке складалося з двох періодів. Проект №: 771-15
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази – I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i> Період I: 08 січня 2016 р. – 13 січня 2016 р. Період II: 18 січня 2016 р. – 23 січня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	<i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i> <u>Запланована:</u> 56 <u>Закінчили участь до прийому препарату:</u> 03 <u>Приймали препарат:</u> Період-I 56 Період-II 51 <u>Закінчили участь після прийому препарату/припинили прийом препарату:</u> 05

	<p><u>Включено до аналізу:</u> 56 (Серед яких, суб'єкти 1028, 1032, 1034, 1041 та 1047, що припинили прийом препарату, також були включені до аналізу відповідно до протоколу)</p> <p><u>Включено до статистичного аналізу:</u> 51</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i></p> <p><u>Ефективність:</u> Порівняти біодоступність та описати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату спонсора у порівнянні з еталонним лікарським засобом у здорових дорослих суб'єктів натщесерце та оцінити біоеквівалентність.</p> <p><u>Безпека:</u> Контролювати появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p><i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i></p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, з двома схемами лікування, перехресне дослідження біоеквівалентності введення в двох послідовностях однократної пероральної дози у здорових дорослих суб'єктів натщесерце, яке складалося з двох періодів.</p>
12. Основні критерії включення	<p><i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i></p> <p>Нормальні, здорові, дорослі добровольці-некурці у віці від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 кг/м² (включно) та клінічно прийнятними показниками печінкових проб (СГПТ, СГОТ та сироватковий білірубін), а також клінічно прийнятними рівнями лімфоцитів, нейтрофілів, загальною кількістю лейкоцитів та кількістю тромбоцитів на момент скринінгу, які здатні зрозуміти та дотримуватися процедур дослідження та надали письмову інформовану згоду. Під час скринінгу суб'єкти не мали основних захворювань чи клінічно значущих відхилень показників від норми, анамнезу, результатів клінічного обстеження, лабораторних досліджень, даних ЕКГ з 12 відведеннями та рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція). До дослідження були включені добровольці, які відповідали всім критеріям включення та виключення</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i></p> <p>Ерлотиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг, для перорального застосування з 240± 2 мл води натщесерце у положенні сидячі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i></p> <p>ТАРЦЕВА (Ерлотиніб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг</p>
15. Супутня терапія	<p><i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i></p> <p>Відповідно до протоколу, суб'єкти не повинні були приймати/застосовувати будь-які лікарські засоби [що відпускають за рецептом та без рецепта (ОТС), в тому числі рослинні</p>

	<p>препарати, потужні інгібітори СYP3A4 або комбіновані інгібітори СYP3A4/СYP1A2 {в тому числі блокатори кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, верапаміл); протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол, флуконазол, ітраконазол, вориконазол); макролідні антибактеріальні засоби (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин); антибактеріальні засоби фторхіналонового ряду (наприклад, цiproфлоксацин, норфлоксацин); деякі противірусні засоби проти ВІЛ (наприклад, ритонавір, індинавір); та грейпфрутовий сік}}, індуктори СYP3A4 {в тому числі барбітурати (наприклад, фенобарбітал); протисудомні засоби (наприклад, карбамазепін, фенітоїн); глюкокортикоїди; піоглітазон; звіробій та деякі противірусні засоби проти ВІЛ (наприклад, ефавіренс, невірапін)}} у будь-який час протягом 14 днів до прийому препарату під час Періоду-I та під час дослідження (тобто після прийому препарату під час Періоду-I до отримання останнього амбулаторного зразка під час періоду-II).</p> <p>Суб'єкти включені в дослідження дотримувались обмежень щодо лікарських засобів, як зазначено у критеріях виключення. Суб'єкт № 1001 отримував супутню терапію в рамках лікування НЯ.</p>				
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</p> <p>Визначали такі фармакокінетичні параметри ерлотинібу для порівняння біодоступності досліджуваного та еталонного лікарських засобів при пероральному застосуванні: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λ_z та $AUC_{\%Extrap_Obs}$.</p> <p>Біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу-Т (Ерлотиніб таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг), порівняно з еталонним лікарським засобом-Р ТАРЦЕВА (Ерлотиніб таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг) є підтвердженою, якщо 90% довірчий інтервал для ln-трансформованих фармакокінетичних параметрів ерлотинібу потрапляє в діапазон прийнятності, який зазначено нижче.</p> <table border="1" data-bbox="592 1485 1482 1570"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Діапазон прийнятності для 90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} and AUC_{0-t}</td> <td>80.00-125.00 %</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри	Діапазон прийнятності для 90% ДІ	C_{max} and AUC_{0-t}	80.00-125.00 %
Параметри	Діапазон прийнятності для 90% ДІ				
C_{max} and AUC_{0-t}	80.00-125.00 %				
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</p> <p>Безпеку оцінювали, починаючи від періоду скринінгу до кінця дослідження шляхом проведення клінічних обстежень, оцінки життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, інтервалу QTc, рентгенографії грудної клітки (задньо-передня проекція), отримання результатів клінічних лабораторних досліджень (наприклад, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, серологічного тесту) та моніторингу стану здоров'я суб'єкта, симптомів та ознак побічних явищ.</p>				
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</p> <p>Виконують дисперсійний аналіз, аналіз потужності та співвідношення для ln-трансформованих фармакокінетичних</p>				

	<p>параметрів C_{max}, AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$. За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності розраховують 90%-ві довірчі інтервали для різниці між середніми значеннями досліджуваного та еталонного препаратів. Виконують всі статистичні аналізи.</p>						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</p> <p>В дослідження було включено п'ятдесят шість (56) дорослих суб'єктів та п'ятдесят один (51) закінчили дослідження.</p>						
20. Результати ефективності	<p>Дослідження, проведене в умовах натщесерце:</p> <p>Середні фармакокінетичні параметри для досліджуваного та еталонного препаратів ерлотинібу (N=51)</p>						
	Параметри (од. вим.)		Середнє значення \pm СВ (нетрансформовані дані)				
			Досліджуваний препарат-Т		Еталонний препарат-Р		
	T_{max} (год)*		2,667 (1,000 - 24,000)		2,667 (1,000 - 7,000)		
	C_{max} (нг/мл)		1515,996 \pm 497,4150		1438,051 \pm 501,6461		
	AUC_{0-t} (нг.год/мл)		16840,717 \pm 5272,6965		17327,009 \pm 6292,1880		
	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год/мл)		17069,795 \pm 5282,9560		17524,935 \pm 6367,0374		
	λ_z (л/год)		0,120 \pm 0,0389		0,117 \pm 0,0338		
	$t_{1/2}$ (год)		6,395 \pm 2,0780		6,453 \pm 2,1145		
	$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)		1,484 \pm 1,4420		1,167 \pm 1,4082		
	<p>Результати відносної біодоступності для ерлотинібу (N = 51)</p>						
	Параметри	Середнє геометричне методом найменших квадратів			90% Довірчий інтервал	Інтра-індивідуальний КВ (%)	Потужність (%)
Досліджуваний препарат-Т		Еталонний препарат-Р	Співвідношення (Т/Р) %				
$\ln C_{max}$	1409,006	1295,082	108,8	96,35 - 122,85	37,8	91,7	
$\ln AUC_{0-t}$	15878,886	15790,691	100,6	90,41 - 111,84	32,9	96,4	
$\ln AUC_{0-\infty}$	16120,285	15979,607	100,9	90,76 - 112,14	32,7	96,6	
21. Результати безпеки	<p>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</p> <p>Під час проведення дослідження три (03) суб'єкти повідомляли про чотири (04) небажані явища (НЯ). Всі чотири (04) НЯ були зареєстровані у періоді I дослідження.</p> <p>Два (02) НЯ були зареєстровані у одного суб'єкта після прийому досліджуваного препарату-Т, а два (02) НЯ були зареєстровані у суб'єктів після введення еталонного препарату-Р.</p> <p>Усі НЯ були легкими за характером, і за станом здоров'я</p>						

	<p>суб'єктів спостерігали до вирішення НЯ. За оцінкою причинно-наслідкового зв'язку НЯ визначали як можливе для трьох (03) НЯ та як малоймовірне для одного (01) НЯ. Під час проведення дослідження не повідомлялося про смерть та серйозні НЯ.</p> <p>Однак із загальної кількості чотирьох (04) зареєстрованих НЯ три (03) НЯ були суттєвими. Суб'єкти були виключені з дослідження за медичними показаннями. Вони отримували належне лікування та перебували під наглядом лікарів до зникнення НЯ. За оцінкою причинно-наслідкового зв'язку НЯ визначали як можливе для двох (02) НЯ та як малоймовірне для одного (01) НЯ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Дослідження, проведене в умовах натщесерце</i></p> <p>При порівнянні з референтним препаратом ТАРЦЕВА (Ерлотиніб), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг, досліджуваний препарат Ерлотиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг, відповідає критеріям біоеквівалентності стосовно C_{max} та AUC_{0-t} ерлотинібу натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.</p>

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019.}

1

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):	ЕРЛЕРО Ерлотиніб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 100 мг, по 150 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	Ні. Заявка на генеричний лікарський засіб
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Ні
2) вторинна фармакодинаміка	Ні
3) фармакологія безпеки	Ні
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Ні
2) всмоктування	Ні
3) розподіл	Ні
4) метаболізм	Ні
5) виведення	Ні
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Ні
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження підгострої пероральної токсичності ерлотинібу гідрохлориду у швейцарських мишей- альбіносів (Swiss Albino) (19,5, 58,5, 195 мг/кг) при 3 рівнях дози. Дослідження підгострої пероральної токсичності ерлотинібу гідрохлориду у щурів Wistar (13,5, 40,5, 195 мг / кг) при 3 рівнях дози.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Ні
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні
4) канцерогенність:	Ні
довгострокові дослідження	Ні
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні

додаткові дослідження	Ні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ні
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні
ембріотоксичність	Ні
пренатальна і постнатальна токсичність	Ні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні
6) місцева переносимість	Ні
7) додаткові дослідження токсичності:	Ні
антигенність (утворення антитіл)	Ні
імунотоксичність	Ні
дослідження механізмів дії	Ні
лікарська залежність	Ні
токсичність метаболітів	Ні
токсичність домішок	Ні
інше	Ні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	З даних, отриманих компанією Hetero Labs Limited, при вивченні підгострої пероральної токсичності (28 днів), проведених на мишах і щурах пероральним шляхом, не призвели до суттєвих змін, зміни ваги органів, істотних змін у фізичних, фізіологічних, біохімічних, гематологічних та гістопатологічних показниках та прогресивному збільшенні маси тіла при трьох різних рівнях доз при призначенні рекомендованої клінічної схеми дозування в експериментальних умовах у досліджуваних тварин.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Салеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}