

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):	ХАДЛІМА, розчин для ін'єкцій, 40 мг/0,8 мл по 0,8 мл у попередньо наповненому одноразовому шприці зі скла типу I з голкою з нержавіючої сталі, ковпачком голки з жорсткою оболонкою та гумовим ущільнювачем; по 2 попередньо наповнених одноразових шприци з захисними корпусами, упорами для пальця та штоками поршня в стандартно-експортній упаковці в картонній коробці або по 2 попередньо наповнені одноразові ручки, що містять попередньо наповнені одноразові шприци, в стандартно-експортній упаковці в картонній коробці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
2) проведені дослідження	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Дослідження <i>in vivo</i> з використанням трансгенної мишачої моделі артриту Tg197 було проведено, щоб продемонструвати подібну терапевтичну ефективність SB5* та Хуміри®, зареєстрованої в США, шляхом визначення артритних та гістопатологічних показників захворювання.</p> <p>Метою даного дослідження була оцінка подібності терапевтичної ефективності SB5 та Хуміри®, зареєстрованою в США, для запобігання/усунення симптомів артриту на трансгенній мишачій моделі артриту Tg197.</p> <p>Шести групам мишей Tg197 (5 мишей-самців та 5 мишей-самок у кожній групі) внутрішньочеревно було введено SB5 або Хуміру®, зареєстровану в США, в дозах 0,5 мг/кг, 3 мг/кг та 10 мг/кг 2 рази на тиждень протягом 7 тижнів. Одну додаткову групу мишей Tg197 (n=4) принесли в жертву безпосередньо перед першим введенням дози, щоб використати в якості контролю для гістопатологічних ознак захворювання після початку лікування.</p> <p>Результати дослідження показали, що артрит значно та однаково інгібувався у всіх групах мишей Tg197, які отримували 3 мг/кг та 10 мг/кг SB5 або Хуміри®, зареєстрованої в США, однак значного інгібування не спостерігалось у групах мишей Tg197, які отримували 0,5 мг/кг SB5 або Хуміри®, зареєстрованої в США, в порівнянні з мишами Tg197 контрольної групи.</p> <p>Крім того, інгібування артритних <i>in vivo</i> (від 28,89 ± 6,87 % до 92,80 ± 2,72 %) і гістопатологічних <i>ex vivo</i> (від 16,78 ± 5,51 % до 89,51 ± 3,35 %) показників при всіх трьох рівнях доз, випробуваних на тижні 10, при лікуванні SB5 є подібним до Хуміри®, зареєстрованої в США. Також</p>

	<p>обидва досліджувані препарати мали тенденцію інгібувати артритні <i>in vivo</i> і гістопатологічні <i>ex vivo</i> показники в залежності від дози: 0,5 мг/кг, 3 мг/кг та 10 мг/кг.</p> <p>Важливо відзначити, що режим дозування 10 мг/кг SB5 або Хуміри[®], зареєстрованої в США, досяг зниження рівня основної встановленої гістопатології в порівнянні з рівнем захворювання у мишей Tg197 контрольної групи, які не отримували лікування протягом 3 тижнів до початку лікування.</p> <p>Режим дозування 3 мг/кг SB5 або Хуміри[®], зареєстрованої в США, також забезпечував аналогічні статистично значимі інгібування артритних <i>in vivo</i> та гістопатологічних <i>ex vivo</i> показників у порівнянні з показниками у мишей Tg197 контрольної групи. Зокрема, режим дозування 3 мг/кг призвів до інгібування артритного <i>in vivo</i> показника на $84,8 \pm 5,74$ % при лікуванні SB5 та на $83,2 \pm 3,57$ % при лікуванні Хумірою[®], зареєстрованою в США, та гістопатологічного <i>ex vivo</i> показника на $76,22 \pm 5,84$ % при лікуванні SB5 та на $68,53 \pm 6,87$ % при лікуванні Хумірою[®], зареєстрованою в США, у порівнянні з мишами Tg197 контрольної групи.</p> <p>Режим дозування 0,5 мг/кг SB5 або Хуміри[®], зареєстрованої в США, забезпечував помірне та незначне інгібування артритних <i>in vivo</i> та гістопатологічних <i>ex vivo</i> показників у порівнянні з показниками у мишей Tg197 контрольної групи. Зокрема, режим дозування 0,5 мг/кг призвів до незначного інгібування артритного <i>in vivo</i> показника на $28,89 \pm 6,87$ % при лікуванні SB5 та на $28,8 \pm 4,85$ % при лікуванні Хумірою[®], зареєстрованою в США, та гістопатологічного <i>ex vivo</i> показника на $16,78 \pm 5,51$ % при лікуванні SB5 та на $12,59 \pm 4,96$ % при лікуванні Хумірою[®], зареєстрованою в США, у порівнянні з мишами Tg197 контрольної групи.</p> <p>Для артритних <i>in vivo</i> та гістопатологічних <i>ex vivo</i> показників рівень статистичної значущості визначали методом множинних порівнянь за допомогою непараметричного критерію Краскела-Уолліса з парним критерієм Дана.</p> <p>Відсоток інгібування між рівнем доз оцінювали за допомогою двобічного непараметричного статистичного критерію Манна-Уїтні з 95 % довірчим інтервалом.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження вторинної фармакодинаміки проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра[®].</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження фармакології безпеки проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра[®].</p>

4) фармакодинамічні взаємодії	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження фармакодинамічних взаємодій проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Виробник надає: – Валідацію методу зв’язування SB5 та Хуміри® з лігандом у сироватці крові нелюдських приматів; – Валідацію методу зв’язування антитіл Хуміри® з лігандом у сироватці крові нелюдських приматів; – Валідацію методу зв’язування антитіл SB5 з лігандом у сироватці крові нелюдських приматів; – Кваліфікаційні випробування для визначення загальної концентрації білків SB5 та Хуміри® в носії методом УФ-спектроскопії.
2) всмоктування	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження всмоктування проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
3) розподіл	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження розподілу проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
4) метаболізм	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження метаболізму проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
5) виведення	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження виведення проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження фармакокінетичних взаємодій проводити непотрібно,

	а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження токсичності у разі одноразового введення проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження токсичності у разі повторних введень було проведено на яванських макаках, щоб продемонструвати подібність токсикологічних профілів, токсикокінетики та імуногенності SB5 та Хуміри®, зареєстрованої в США. Метою даного дослідження була оцінка подібності потенційної субхронічної токсичності SB5 та Хуміри®, зареєстрованої в США. Місцева переносимість та імунотоксичність були додатково вивчені в рамках цього дослідження. Трьом групам яванських макак (3 макаки-самця та 3 макаки-самки у кожній групі) підшкірно було введено SB5 або Хуміру®, зареєстровану в США, в дозі 32 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів (на 1, 8, 15 та 22 день). Результати дослідження показали подібність токсикологічних профілів, токсикокінетики та імуногенності SB5 та Хуміри®, зареєстрованої в США. Також не спостерігалось значних відмінностей в місцевій переносимості між SB5 та Хумірою®, зареєстрованою в США.
3) генотоксичність:	
<i>in vitro</i>	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження генотоксичності <i>in vitro</i> проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження генотоксичності <i>in vivo</i> проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.

<p>4) канцерогенність: довгострокові дослідження</p>	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues”</i> (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) довгострокові дослідження канцерогенності проводити не потрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues”</i> (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) короткострокові дослідження канцерогенності або дослідження середньої тривалості проводити не потрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues”</i> (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) додаткові дослідження канцерогенності проводити не потрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues”</i> (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження впливу на фертильність і ранній ембріональний розвиток проводити не потрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues”</i> (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження ембріотоксичності проводити не потрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Дані не надаються, оскільки згідно з EMA guideline <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues”</i> (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) дослідження пренатальної і постнатальної токсичності проводити не потрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.</p>

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані не надаються, оскільки згідно з ЕМА guideline "Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues" (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія проводити непотрібно, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
б) місцева переносимість	Див. п. «Токсичність у разі повторних введень».
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
імунотоксичність	Див. п. «Токсичність у разі повторних введень».
дослідження механізмів дії	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
лікарська залежність	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
токсичність метаболітів	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
токсичність домішок	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
інше	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB5 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Хуміра®.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>На етапі розробки лікарського засобу були проведені наступні доклінічні дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> – дослідження <i>in vivo</i> з використанням трансгенної мишачої моделі артриту Tg197; – дослідження токсичності у разі повторних введень. <p>Результати дослідження <i>in vivo</i> з використанням трансгенної мишачої моделі артриту Tg197 показали подібний рівень інгібування артритних <i>in vivo</i> і гістопатологічних <i>ex vivo</i> показників між SB5 та Хумірою®, зареєстрованою в США.</p> <p>Результати дослідження токсичності у разі повторних введень показали подібність токсикологічних профілів, токсикокінетики та імуногенності SB5 та Хуміри®, зареєстрованої в США. Також не спостерігалось значних відмінностей в місцевій переносимості між SB5 та Хумірою®, зареєстрованою в США.</p>

* кодова назва ХАДЛІМИ

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Коженко О.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
про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХАДЛІМА, розчин для ін'єкцій, 40 мг/0,8 мл по 0,8 мл у попередньо наповненому одноразовому шприці зі скла типу I з голкою з нержавіючої сталі, ковпачком голки з жорсткою оболонкою та гумовим ущільнювачем; по 2 попередньо наповнених одноразових шприци з захисними корпусами, упорами для пальця та штоками поршня в стандартно-експортній упаковці в картонній коробці або по 2 попередньо наповнені одноразові ручки, що містять попередньо наповнені одноразові шприци, в стандартно-експортній упаковці в картонній коробці
2. Заявник	САМСУНГ БІОЕПІС КО., ЛТД. 76, Сондогйюок-ро, Йонсугу, Інчхон, Республіка Корея / SAMSUNG BIOEPIS CO., LTD. 76, Songdogyooyuk-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Republic of Korea
3. Виробник	<p><i>Виробництво ГЛЗ у попередньо наповненому одноразовому шприці зі скла типу I з голкою з нержавіючої сталі, ковпачком голки з жорсткою оболонкою та гумовим ущільнювачем, контроль якості при випуску серії за показниками «Стерильність» та «Ендотоксини»:</i> Каталент Бельджіум, Бельгія / Catalent Belgium, Belgium <i>Контроль якості при випуску серії за всіма показниками, окрім показника «Стерильність»; контроль якості при вивченні стабільності за всіма показниками:</i> Єврофіне Ланкастер Лабораторіз, Інк, Сполучені Штати Америки (США) / Eurofins Lancaster Laboratories, Inc, United States (USA) <i>Контроль якості при випуску серії за всіма показниками, окрім показників «Стерильність» та «Ендотоксини»; контроль якості при вивченні стабільності за всіма показниками, окрім показників «Стерильність» та «Ендотоксини»:</i> ППД Девелопмент Айсленд Лімітед, Ірландія / PPD Development Ireland Limited, Ireland <i>Контроль якості при вивченні стабільності за показниками «Стерильність» та «Ендотоксини»:</i> Чарльз Рівер Лабораторіз Айсленд Лімітед, Ірландія / Charles River Laboratories Ireland Limited, Ireland <i>Вторинне пакування:</i> Фармачеутічі Форменті С.п.А., Італія / Farmaceutici Formenti S.p.A., Italy <i>Випуск серії:</i> Самсунг Біоепіс НЛ Б.В., Нідерланди / Samsung Bioepis NL B.V., Netherlands</p>
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Біоподібний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, одностороннє, сліпе дослідження одноразової дози в трьох паралельних групах для порівняння фармакокінетики, безпеки, переносимості та імуногенності трьох лікарських засобів, що містять адалімумаб (SB5 [®] , Хуміра [®] , зареєстрована в ЄС, Хуміра [®] , зареєстрована в США) у здорових добровольців Код протоколу дослідження: SB5-G11-NHV Версія протоколу № 1 від 09.12.2013 р. з поправками від 31.03.2014 р. Номер EudraCT: 2013-005332-15.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 02.05.2014 р. по 02.09.2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 189 добровольців Фактична: 189 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Для огляду Європейського Агентства з лікарських засобів (EMA): – Дослідження і порівняння фармакокінетичних профілів SB5 та Хуміри [®] , зареєстрованої в ЄС, у здорових добровольців. Для огляду Управління по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA): – Дослідження і порівняння фармакокінетичних профілів SB5, Хуміри [®] , зареєстрованої в ЄС та Хуміри [®] , зареєстрованої в США, у здорових добровольців (SB5 з Хумірою [®] , зареєстрованою в ЄС, SB5 з Хумірою [®] , зареєстрованою в США, Хуміру [®] , зареєстровану в ЄС з Хумірою [®] , зареєстрованою в США). Вторинні цілі: Для огляду EMA: – Дослідження безпеки, переносимості та імуногенності SB5 та Хуміри [®] , зареєстрованої в ЄС, у здорових добровольців. Для огляду FDA: – Дослідження безпеки, переносимості та імуногенності SB5, Хуміри [®] , зареєстрованої в ЄС та Хуміри [®] , зареєстрованої в США, у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, одностороннє, сліпе дослідження одноразової дози в трьох паралельних групах
12. Основні критерії включення	1. Здорові жінки не здатні до дітонородження або здорові чоловіки віком від 18 до 55 років (включно). <i>Жінки не здатні до дітонородження повинні були відповідати одному з наступних критеріїв:</i> – період постменопаузи або аменореї ≥ 12 місяців з відповідним клінічним профілем та рівнем фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) > 40 мМО/мл, підтвердженим аналізом крові в сироватці крові; або – в анамнезі були гістеректомія або хірургічне видалення обох яєчників. Для підтвердження хірургічної стерилізації необхідна документація хірургічного втручання, проведеного принаймні за 3 місяці до скринінгу, або документація фізичного огляду.

	<p>2. Усі результати скринінгу (життєві показники, фізичний огляд, клінічні лабораторні дані та електрокардіограма на 12 відведень) знаходились в межах норми або поза межами норми, але які розцінювалися дослідником як клінічно незначущі.</p> <p>3. Маса тіла 65,0-90,0 кг та індекс маси тіла (ІМТ) 20,0-29,9 кг/м² включно.</p> <p>4. Систолічний артеріальний тиск (SBP) ≤ 145 і ≥ 90 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (DBP) ≤ 95 і ≥ 50 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) ≥ 45 і ≤ 95 ударів на хвилину.</p> <p>5. Добровольці, які не палили або вкурювали до 10 сигарет, 2 сигар або 2 курильних трубок на день (та які погодилися утриматися від паління під час перебування в центрі клінічного дослідження).</p> <p>6. Чоловіки, які добровільно були готові утримуватися від статевих контактів або використовувати презерватив на додаток до того, щоб їх партнер жіночої статі використовував інший метод контрацепції, такий як внутрішньоматкова спіраль, бар'єрний метод зі сперміцидом, пероральні контрацептиви, ін'єкційний прогестерон, підшкірний імплантат або перев'язку маткових труб, якщо їх партнери не безплідні з моменту введення досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) до завершення процедур дослідження.</p> <p>7. Добровільно були готовими та могли дотримуватися запланованих візитів, плану лікування, лабораторних досліджень та інших процедур дослідження.</p> <p>8. Здатність надати добровільну письмову Інформовану згоду на участь в дослідженні.</p> <p>9. Повинні були вміти читати, говорити та розуміти німецьку мову.</p> <p>10. Добровольці, які раніше піддавалися впливу будь-яких моноклональних антитіл або гібридних білків (крім адалімумабу), могли бути зараховані, за умови, що: - минуло не менше 9 місяців з моменту останнього прийому цього лікарського засобу; - не було ніяких доказів наявності антитіл до адалімумабу для цього лікарського засобу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Назва лікарського засобу: SB5</i> <i>Спосіб застосування: підшкірно</i> <i>Сила дії: 40 мг (у попередньо наповненому одноразовому шприці)</i> <i>МНН: Adalimumab</i></p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>1. <i>Назва лікарського засобу: Хуміра[®], зареєстрована в ЄС</i> <i>Спосіб застосування: підшкірно</i> <i>Сила дії: 40 мг (у попередньо наповненому одноразовому шприці)</i></p> <p>2. <i>Назва лікарського засобу: Хуміра[®], зареєстрована в США</i> <i>Спосіб застосування: підшкірно</i> <i>Сила дії: 40 мг (у попередньо наповненому одноразовому шприці)</i> <i>МНН: Adalimumab</i></p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Дозволялося приймати парацетамол (ацетамінофен) в разових дозах до 1 г. Максимальна добова доза становила до 4 г. Лікарські засоби, які застосовували протягом 4 тижнів до введення ДЛЗ, були задокументовані як попередня</p>

	<p>терапія. Лікарські засоби, які застосовували після введення ДЛЗ, були задокументовані як супутня терапія.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Дані не надаються, оскільки в даному дослідженні були порівняні фармакокінетичні профілі та вивчалася безпека, переносимість та імуногенність.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Життєво важливі показники (артеріальний тиск, ЧСС та температура тіла); - Фізичний огляд; - Клінічні лабораторні дані (включаючи гематологію, біохімію, аналіз сечі та інше); - Електрокардіограма на 12 відведень; - Повідомлення про побічні явища (ПЯ) та серйозні побічні явища (СПЯ); - Оцінка місця ін'єкції на предмет будь-якої місцевої реакції (почервоніння, синець, набряк, свербіж та біль).
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Для оцінки фармакокінетики:</u> Статистичний аналіз логарифмічно перетвореного значення первинної кінцевої точки було проаналізовано за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA). Різниця геометричних середніх, логарифмічно перетворених значень, розрахованих за методом найменших квадратів (МНК), фармакокінетичних (ФК) параметрів між SB5 та Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС; SB5 та Хумірою[®], зареєстрованою в США; Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС та Хумірою[®], зареєстрованою в США, а також відповідні 90 % ДІ були визначені. Потім ДІ були перетворені назад, щоб отримати бажані ДІ для співвідношення геометричних середніх значень, розрахованих за МНК, на початковому рівні.</p> <p><u>Для огляду EMA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Еквівалентність первинних кінцевих точок (AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}) визначалась, якщо 90 % ДІ для співвідношення геометричних середніх значень, розрахованих за МНК, SB5 до Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС, знаходився в межах від 0,8 до 1,25. <p><u>Для огляду FDA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Еквівалентність первинних кінцевих точок (AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}) визначалась, якщо 90 % ДІ для співвідношення геометричних середніх значень, розрахованих за МНК, SB5 до Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС, SB5 до Хуміри[®], зареєстрованої в США та Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС до Хуміри[®], зареєстрованої в США, знаходився в межах допустимого інтервалу від 0,8 до 1,25. <p><u>Для оцінки безпеки:</u> Усі зазначені терміни для ПЯ були кодовані за допомогою медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Статистичний аналіз для ПЯ не було проведено. Для всіх таблиць ПЯ та СПЯ пацієнтів були підраховані не більше одного разу для кожного бажаного терміну та кожного класу систем органів (SOC). Клінічні лабораторні дані лікування були узагальнені шляхом представлення таблиць динаміки та узагальненої статистики початкових даних та змін порівняно з початковим рівнем (середнє значення, стандартне (середнє квадратичне) відхилення (SD), мінімальне значення (Min), медіана та максимальне значення (Max)). Були перелічені дані інших показників (наприклад, життєво важливих показників, електрокардіограми на 12 відведень), а помітна різниця в значеннях була</p>

	<p>відмічена. Будь-яка інша зібрана інформація була зазначена відповідним чином.</p> <p>Місцева реакція в місці ін'єкції з оцінкою ≥ 2 за шкалою оцінок була задокументована як ПЯ.</p> <p><u>Для оцінки імуногенності:</u></p> <p>Частота випадків утворення антитіл до адалімумабу та нейтралізуючих антитіл перед введенням дози адалімумабу в день 1 (0 год), в день 15 (336 год після введення дози) та в день 71 (1680 год після введення дози) була узагальнена за групами лікування під час кожного відвідування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки та чоловіки віком від 18 до 55 років (включно), більшість з яких належали до європеїдної раси.
20. Результати ефективності	Дані не надаються, оскільки в даному дослідженні були порівнянні фармакокінетичні профілі та вивчалася безпека, переносимість та імуногенність.
21. Результати безпеки	<p>– Не було жодних випадків, які б призвели до летальних наслідків або відміни лікування через побічні реакції (ПР).</p> <p>– Повідомлялося про 2 СПЯ у двох пацієнтів: 1 пацієнт з групи лікування SB5 і 1 пацієнт з групи лікування Хумірою[®], зареєстрованої в США; обидва випадки вважались такими, що не пов'язані з ДЛЗ.</p> <p>– Частка пацієнтів, у яких спостерігалися ПР під час лікування SB5 або Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС, була подібною. Найчастіше повідомлялося про наступні випадки ПР: назофарингіт, головний біль, оральний герпес та риніт. Більшість ПР були легкого та середнього ступеня тяжкості. Не було виявлено суттєвих змін у клінічних лабораторних даних, життєво важливих показниках та параметрах ЕКГ, які вважаються такими, що пов'язані з ДЛЗ.</p> <p>– Частка пацієнтів, у яких спостерігалися ПР під час лікування SB5 або Хумірою[®], зареєстрованою в США, була подібною. Найчастіше повідомлялося про наступні випадки ПР: назофарингіт, головний біль та оральний герпес. Більшість ПР були легкого та середнього ступеня тяжкості. Не було виявлено суттєвих змін у клінічних лабораторних даних, життєво важливих показниках та параметрах ЕКГ пов'язаних з ДЛЗ.</p> <p>– Частота випадків виникнення ПР у пацієнтів під час лікування Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС або Хумірою[®], зареєстрованою в США, була подібною. Найчастіше повідомлялося про наступні випадки ПР: назофарингіт, головний біль, оральний герпес та риніт. Більшість зазначених ПР під час лікування були легкого та середнього ступеня тяжкості. Не було виявлено суттєвих змін у клінічних лабораторних даних, життєво важливих показниках та параметрах ЕКГ, які вважаються такими, що пов'язані з ДЛЗ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><u>Порівняння SB5 та Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС</u></p> <p>• Співвідношення геометричних середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів (МНК), AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max} для порівняння SB5 з Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС, становили 0,990, 1,027, 0,957 відповідно, а ДІ знаходились в межах від 0,8 до 1,25, що вказує на те, що обидва лікарські засоби є біоеквівалентними.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Профілі безпеки SB5 та Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС, були порівняними. Частота випадків виникнення ПР у пацієнтів під час лікування SB5 або Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС, була порівняною. Не було виявлено суттєвих змін у клінічних лабораторних даних, життєво важливих показниках та параметрах ЕКГ пов'язаних з ДЛЗ. • Частота випадків утворення антитіл до адалімумабу та нейтралізуючих антитіл після введення дози SB5 або Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС, була порівняною. <p><u>Порівняння SB5 та Хуміри[®], зареєстрованої в США</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Співвідношення геометричних середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів (МНК), AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max} для порівняння SB5 з Хумірою[®], зареєстрованою в США, становили 1,001, 1,025, 0,972 відповідно, а ДІ знаходились в межах від 0,8 до 1,25, що вказує на те, що обидва лікарські засоби є біоеквівалентними. • Профілі безпеки SB5 та Хуміри[®], зареєстрованої в США, були порівняними. Частота випадків виникнення ПР у пацієнтів під час лікування SB5 або Хумірою[®], зареєстрованою в США, була порівняною. Не було виявлено суттєвих змін у клінічних лабораторних даних, життєво важливих показниках та параметрах ЕКГ пов'язаних з ДЛЗ. • Частота випадків утворення антитіл до адалімумабу та нейтралізуючих антитіл після введення дози SB5 або Хуміри[®], зареєстрованої в США, була порівняною. <p><u>Порівняння Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС та Хуміри[®], зареєстрованої в США</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Співвідношення геометричних середніх значень, розрахованих за методом найменших квадратів (МНК), AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max} для порівняння Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС з Хумірою[®], зареєстрованою в США, становили 1,011, 0,998, 1,016 відповідно, а ДІ знаходились в межах від 0,8 до 1,25, що вказує на те, що обидва лікарські засоби є біоеквівалентними. • Профілі безпеки Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС та Хуміри[®], зареєстрованої в США, були порівняними. Частота випадків виникнення ПР у пацієнтів під час лікування Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС або Хумірою[®], зареєстрованою в США, була порівняною. Не було виявлено суттєвих змін у клінічних лабораторних даних, життєво важливих показниках та параметрах ЕКГ пов'язаних з ДЛЗ. • Частота випадків утворення антитіл до адалімумабу та нейтралізуючих антитіл після введення дози Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС або Хуміри[®], зареєстрованої в США, була порівняною.
--	--

* кодова назва ХАДЛІМИ

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХАДЛІМА, розчин для ін'єкцій, 40 мг/0,8 мл по 0,8 мл у попередньо наповненому одноразовому шприці зі скла типу I з голкою з нержавіючої сталі, ковпачком голки з жорсткою оболонкою та гумовим ущільнювачем; по 2 попередньо наповнених одноразових шприци з захисними корпусами, упорами для пальця та штоками поршня в стандартно-експортній упаковці в картонній коробці або по 2 попередньо наповнені одноразові ручки, що містять попередньо наповнені одноразові шприци, в стандартно-експортній упаковці в картонній коробці
2. Заявник	САМСУНГ БІОЕПІС КО., ЛТД. 76, Сондогйюк-ро, Йонсугу, Інчхон, Республіка Корея / SAMSUNG BIOEPIS CO., LTD. 76, Songdogyoyuk-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Republic of Korea
3. Виробник	<p><i>Виробництво ГЛЗ у попередньо наповненому одноразовому шприці зі скла типу I з голкою з нержавіючої сталі, ковпачком голки з жорсткою оболонкою та гумовим ущільнювачем, контроль якості при випуску серії за показниками «Стерильність» та «Ендотоксини»:</i> Каталент Бельджіум, Бельгія / Catalent Belgium, Belgium <i>Контроль якості при випуску серії за всіма показниками, окрім показника «Стерильність»; контроль якості при вивченні стабільності за всіма показниками:</i> Єврофіне Ланкастер Лабораторіс, Інк, Сполучені Штати Америки (США) / Eurofins Lancaster Laboratories, Inc, United States (USA) <i>Контроль якості при випуску серії за всіма показниками, окрім показників «Стерильність» та «Ендотоксини»; контроль якості при вивченні стабільності за всіма показниками, окрім показників «Стерильність» та «Ендотоксини»:</i> ППД Девелопмент Айсленд Лімітед, Ірландія / PPD Development Ireland Limited, Ireland <i>Контроль якості при вивченні стабільності за показниками «Стерильність» та «Ендотоксини»:</i> Чарльз Рівер Лабораторіс Айсленд Лімітед, Ірландія / Charles River Laboratories Ireland Limited, Ireland <i>Вторинне пакування:</i> Фармачеутічі Форменті С.п.А., Італія / Farmaceutici Formenti S.p.A., Italy <i>Випуск серії:</i> Самсунг Біоепіс НЛ Б.В., Нідерланди / Samsung Bioepis NL B.V., Netherlands</p>
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Біоподібний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове клінічне дослідження в паралельних групах для оцінки ефективності, безпеки, переносимості, фармакокінетики та імуногенності SB5 [†] порівняно з Хумірою [®] у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію метотрексатом (MTX) Код протоколу дослідження: SB5-G31-RA Версія протоколу № 1 від 06.12.2013 р. з поправками від 29.04.2015 р. Номер EudraCT: 2013-005013-13.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 12.05.2014 р. по 19.10.2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Боснія, Болгарія, Чеська Республіка, Республіка Корея, Литва, Польща, Україна
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 490 пацієнтів (скринінг до 747 пацієнтів) Фактична: рандомізовано 544 пацієнти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: – Дослідження еквівалентності SB5 до Хуміри [®] на тижні 24 з точки зору 20 % критерію відповіді Американської колегії ревматологів (ACR20) у пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX. Вторинні цілі: – Оцінка ефективності SB5 порівняно з Хумірою [®] на тижні 24, використовуючи відповідні кінцеві точки ефективності, відмінні від ACR20, у пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX. – Оцінка безпеки та переносимості SB5 порівняно з Хумірою [®] у пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX. – Оцінка фармакокінетики SB5 порівняно з Хумірою [®] у пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX. – Оцінка імуногенності SB5 порівняно з Хумірою [®] у пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX. – Оцінка безпеки та імуногенності у пацієнтів, які перейшли на SB5 і які продовжували отримувати Хуміру [®] на тижні 24 в цілях проведення перехідного піддослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове клінічне дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	1. Чоловіки або жінки у віці 18-75 років на момент підписання Інформованої згоди. 2. Пацієнти з РА відповідно до переглянутих критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR) 1987 року протягом щонайменше 6 місяців, але не більше 15 років до скринінгу. 3. Пацієнти з середнім або тяжким ступенем захворювання, незважаючи на терапію MTX, що визначається як: – 6 або більше набряклих та 6 або більше болочих суглобів (використовуючи 66/68 суглобовий рахунок) під час скринінгу та рандомізації;

	<p>або</p> <ul style="list-style-type: none"> – швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ; визначення за Вестергреном) ≥ 28 мм/год або рівень С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові ≥ 10 мг/л під час скринінгу. 4. Пацієнти, які отримували терапію MTX протягом щонайменше 6 місяців до рандомізації та, які щонайменше 4 тижні до скринінгу отримували перорально або парентерально дозу MTX (10-25 мг 1 раз на тиждень). 5. Жінки, які не були вагітні або не годували груддю під час скринінгу, та які не планували завагітніти після скринінгу протягом 5 місяців після введення останньої дози досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Назва лікарського засобу: SB5</i></p> <p><i>Спосіб застосування та дози: 40 мг на тижні 0, потім – 40 мг 1 раз на 2 тижні до тижня 50, підшкірно</i></p> <p><i>Сила дії: 40 мг (у попередньо наповненому одноразовому шприці)</i></p> <p><i>MHN: Adalimumab</i></p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Назва лікарського засобу: Хуміра^{®**}</i></p> <p><i>Спосіб застосування та дози: 40 мг на тижні 0, потім – 40 мг 1 раз на 2 тижні до тижня 50, підшкірно</i></p> <p><i>Сила дії: 40 мг (у попередньо наповненому одноразовому шприці)</i></p> <p><i>MHN: Adalimumab</i></p> <p><i>** Хуміра[®], зареєстрована в ЄС</i></p>
15. Супутня терапія	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX: 10-25 мг 1 раз на тиждень перорально або парентерально. 2. Фолієва кислота: 5-15 мг 1 раз на тиждень перорально.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> – Відповіді ACR20/ACR50/ACR70 на тижнях 24 та 52; – Числовий індекс відповіді ACR (ACR-N) на тижнях 24 та 52; – Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) (ACR-N) до тижня 24; – Зміна в індексі активності захворювання з урахуванням 28 суглобів (за шкалою DAS28) на тижнях 24 та 52 порівняно з тижнем 0; – Відповідь за критеріями Європейської протиревматичної ліги (EULAR) на тижнях 24 та 52; – Зміна AUC в DAS28 на тижні 24 порівняно з початковим рівнем; – Основна клінічна відповідь (відповідь ACR70 протягом 6 місяців поспіль) на тижні 52; – Зміна в модифікованому загальному індексі Шарпа (mTSS) на тижні 52 порівняно з тижнем 0.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> – Частота серйозних побічних явищ (СПЯ); – Частота побічних явищ (ПЯ), що класифікована як легка, середня та тяжка; – Частота відхилень клінічних лабораторних даних від норми; – Порушення життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	<p><u>Для оцінки ефективності:</u></p> <p>Первинний аналіз ефективності був спрямований продемонструвати еквівалентність відповіді ACR20 між SB5 та Хумірою[®] на тижні 24. Еквівалентність між двома групами пацієнтів була доведена, якщо двобічний 95 % довірчий інтервал (ДІ) різниці двох груп лікування, які</p>

досягли відповіді ACR20, повністю знаходився в межах еквівалентності [-15 %, 15 %]. Двобічний 95 % ДІ різниці між групами лікування був оцінений за допомогою моделі непараметричного аналізу коваріації, з регіоном у якості фактора, стратифікації та початковим значенням CRP у якості коваріанти. Додатковий аналіз з використанням моделі «час-відповідь» з відповіддю ACR20 до тижня 24 був проведений для дослідження різниці в лікуванні протягом періоду дослідження до тижня 24. Аналіз, аналогічний аналізу проведеному при первинному аналізі, був проведений для відповіді ACR50 та ACR70 на тижні 24 та на тижні 52, а також для ACR20 на тижні 52.

Відповіді ACR були порівняні між групами лікування SB5 та Хуміра® на тижні 24 та на тижні 52. Крім того, на тижні 52 відповіді ACR були порівняні між групами лікування SB5 та Хуміра®/Хуміра® та Хуміра®/SB5 та Хуміра®/Хуміра®.

Безперервний ACR-N та AUC ACR-N на тижні 24 було проаналізовано за допомогою аналізу дисперсійної моделі з групою лікування та регіоном у якості фактора.

Зміну від початкового рівня в DAS28 на тижнях 24 та 52, а також зміну AUC від початкового рівня в DAS28 на тижні 24 було проаналізовано, використовуючи модель ANCOVA з групою лікування та регіоном в якості фактора, використовуючи початкове значення DAS28 у якості коваріати. Ці безперервні кінцеві точки були перевірені на відповідність нормі перед розкриттям відомостей сліпого дослідження і на підставі дослідження могли застосовувати непараметричний аналіз.

Всі змінні ефективності були описово узагальнені за групами лікування. Безперервні змінні ефективності були описово узагальнені за групами лікування та відвідуванням із використанням кількості пацієнтів (n), середнього значення, стандартного відхилення, медіани, мінімуму та максимуму. Категорійні змінні ефективності були описово узагальнені за групами лікування та відвідуванням із використанням кількості та пропорцій.

Для оцінки фармакокінетики:
 Аналіз фармакокінетики було проведено на популяції для фармакокінетичного аналізу (зразки крові було відібрано у 356 пацієнтів).

Описову статистику було використано для підсумовування концентрацій сироватки крові до введення дози за групами лікування та відвідуванням від початкового рівня до тижня 24.

Для оцінки безпеки:
 Усі зазначені терміни для ПЯ були кодовані за допомогою медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 17.0. Статистичний аналіз для ПЯ не було проведено. Для всіх таблиць ПЯ та СПЯ, пацієнтів підраховували не більше одного разу для кожного бажаного терміну та кожного класу системи органів. Зведені дані були представлені для наступних періодів та груп лікування: SB5 та Хуміра® до тижня 24; SB5 та Хуміра® протягом всього періоду (всіх пацієнтів було рандомізовано для лікування Хумірою® на початковому рівні незалежно від розподілу під час повторної рандомізації) та Хуміра®/Хуміра® до тижня 52; SB5/SB5, Хуміра®/SB5 та Хуміра®/Хуміра® з тижня 24 по

	<p>тиждень 52.</p> <p>Всі ПЯ та СПЯ було узагальнено за кількістю та відсотком пацієнтів, в яких виникли явища, за класами систем органів, за бажаним терміном та за групою лікування. Побічні реакції (ПР), що призвели до відміни ДЛЗ, а також ПЯ за ступенем тяжкості та причинно-наслідковим зв'язком були узагальнені аналогічним чином та всі ПЯ були зазначені за пацієнтами.</p> <p>Зміни життєво важливих показників та клінічних лабораторних даних були описово узагальнені за групами лікування та відвідуванням. Інші змінні безпеки були узагальнені аналогічним чином і перераховані за пацієнтами.</p> <p><u>Для оцінки імуногенності:</u></p> <p>Частота випадків утворення антитіл до адаліумабу та нейтралізуючих антитіл була підсумована за групами лікування та відвідуванням, а також зазначена за пацієнтами від початкового рівня до тижня 52.</p> <p><u>Для оцінки безпеки та імуногенності перехідного піддослідження:</u></p> <p>ПР, які спостерігалися знову після переходу на тижні 24 були додатково узагальнені за групами лікування. Частота випадків утворення антитіл до адаліумабу та нейтралізуючих антитіл була описана в аналізі імуногенності для груп лікування Хуміра®/SB5 та Хуміра®/Хуміра®.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки і жінки у віці від 18 до 75 років, які належали до європеїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>Частота відповіді ACR20 SB5 та Хуміри® була еквівалентною на тижні 24. 95 % ДІ частоти відповіді ACR20 SB5 та Хуміри® у виборці пацієнтів, які виконали вимоги протоколу 1 при скоригованому лікуванні на тижні 24 становили [-7,83 %, 8,13 %], що повністю відповідає попередньо встановленій межі [-15 %, 15 %].</p> <p>Вторинні змінні ефективності на тижні 24 (відповіді ACR50 та ACR70, ACR-N, AUC ACR-N до тижня 24, DAS28, відповідь EULAR та зміни AUC в DAS28 від початкового рівня до тижня 24) були порівняними між групами лікування SB5 та Хуміри®.</p> <p>Вторинні змінні ефективності на тижні 52 (відповіді ACR20, ACR50 та ACR70, ACR-N, DAS28, відповідь EULAR, основна клінічна відповідь та mTSS) були порівняними в групах лікування SB5 та Хуміра®/Хуміра®, Хуміра®/SB5 та Хуміра®/Хуміра®, та загальними групами лікування SB5 та Хуміра®.</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 на тижні 24 та тижні 52 серед пацієнтів із загальним негативним результатом утворення антитіл до адаліумабу була порівняною між групами лікування SB5 та Хуміра® (на тижні 24) та між SB5 та Хуміра®/Хуміра®, Хуміра®/SB5 порівняно з Хумірою®/Хумірою® та також загальними групами лікування SB5 та Хуміра® (на тижні 52).</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR20 на тижні 24 серед пацієнтів із загальним позитивним результатом утворення антитіл до адаліумабу була нижчою у групі лікування SB5, ніж у групі лікування Хуміра®.</p>
21. Результати безпеки	Загалом, частота випадків ПР та СПЯ була подібною у всіх групах лікування, як до тижня 24 (SB5 та Хуміри®), так і до тижня 52 (протягом всього періоду лікування SB5

	<p>та Хуміра® та SB5 та Хуміра®/Хуміра®). Загальна частота ПЯ була подібною в групах лікування Хуміра®/SB5 та Хуміра®/Хуміра® після тижня 24. Частка ПР, що призводила до відміни лікування ДЛЗ була нижчою в групі лікування SB5, ніж у групах лікування Хуміри® та Хуміра®/Хуміра® до тижня 24 та тижня 52, відповідно. Найчастіше повідомляли про наступні випадки ПР, які спостерігалися у ≥ 2 % пацієнтів у будь-якій групі лікування до тижня 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> - назофарингіт; - головний біль; - бронхіт; - підвищення рівня аланінамінотрансферази; - біль у хребті; - нудота. <p>Окрім вищезазначених ПР, також повідомляли про наступні випадки ПР до тижня 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> - латентний туберкульоз; - інфекція верхніх дихальних шляхів; - інфекція сечовивідних шляхів; - біль у спині; - артралгія; - ревматоїдний артрит; - підвищення рівня аспартаттрансамінази. <p>Після тижня 24 найчастіше повідомляли про наступні випадки ПР:</p> <ul style="list-style-type: none"> - назофарингіт; - латентний туберкульоз; - біль у хребті; - бронхіт; - інфекція сечовивідних шляхів; - ревматоїдний артрит; - інфекція верхніх дихальних шляхів; - підвищення рівня аланінамінотрансферази; - головний біль; - позивний результат тесту на <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. <p>Більшість випадків ПР, про які повідомляли під час лікування були легкого та середнього ступеня тяжкості. Під час дослідження повідомляли про легальні наслідки у 2 пацієнтів (внаслідок зупинки серця у одного пацієнта та тромбоемболії легеневої артерії в іншого). Обидва випадки спостерігались у пацієнтів, які отримували Хуміру® та вважались такими, що не пов'язані з ДЛЗ. Не було виявлено суттєвих змін у клінічних лабораторних даних, життєво важливих показниках та інших показниках безпеки під час лікування адалімумабом.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Згідно результатів ефективності та результатів безпеки зазначених вище можна зробити висновок, що ефективність, безпека та переносимість SB5 та Хуміри® є порівняними.</p> <p>Додатково в рамках цього дослідження була вивчена фармакокінетика та імуногенність.</p> <p>За фармакокінетичними результатами (Середні мінімальні концентрації в сироватці крові до тижня 24 були порівняними в групах лікування SB5 та Хуміри®. Мінімальні концентрації в сироватці крові до тижня 24 були порівняними в групах лікування SB5 та Хуміри® як у пацієнтів з загальним негативним результатом утворення антитіл до адалімумабу, так і у пацієнтів з</p>

	<p>загальним позитивним результатом утворення антитіл до адаліумабу.) та результатами імуногенності (Загальна частота випадків утворення антитіл до адаліумабу була порівняною в групах лікування SB5 та Хуміра® у виборці для оцінки безпеки 1 до тижня 24 (p-значення = 0,816). Статистично значущої різниці між групами лікування SB5/SB5 та Хуміра®/Хуміра® у виборці для оцінки безпеки 2 до тижня 54 не було (p-значення = 0,796). Після тижня 24 частота випадків утворення антитіл до адаліумабу у виборці для оцінки безпеки 2 була порівняною між групами лікування Хуміра®/SB5 та Хуміра®/Хуміра® (p-значення = 0,161). Приблизно у половини всіх пацієнтів були виявлені нейтралізуючі антитіла до тижня 52 у всіх групах лікування.) можна зробити висновок, що фармакокінетика та імуногенність SB5 та Хуміра® є також порівняними.</p>
--	--

* кодова назва ХАДЛІМИ

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

