

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):	<b>Ренфлексіс, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 100 мг у флаконі місткістю 20 мл з прозорого боросилікатного скла типу I з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з кришкою flip-off; по 1 флакону в картонній коробці.</b>
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>З метою дослідження ефективності SB2* <i>in vivo</i>, була використана модель артриту на трансгенній миші Tg197. Мета цього дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати схожість між SB2 і Ремікейдом<sup>®</sup> щодо запобігання та усунення симптомів артриту на моделі артриту на трансгенній миші Tg197.</p> <p>Дев'ять груп мишей Tg197, кожна з яких складається з 7 самців і 4 самок, отримували або SB2 (номер партії PUR-R12-06-V), або Ремікейд<sup>®</sup>, зареєстрований в Європейському Союзі (ЄС) (серія № 1RMA62101), або Ремікейд<sup>®</sup>, зареєстрований в США (серія № 11F104P1) двічі на тиждень протягом 7 тижнів. Його вводили внутрішньочеревинно в дозах 1, 3 і 10 мг/кг. Серед 7 самців мишей Tg197 4 миші були проаналізовані для основної оцінки фармакодинаміки, тоді як додаткових 3 самців використовували як для оцінки фармакокінетики, так і для фармакодинаміки. Щоб оцінити терапевтичну ефективність, дані від додаткових 3 самців були статистично проаналізовані разом з основними 4 самцями мишей для оцінки фармакодинаміки. Ці групи, які отримували лікування, порівнювали з групою, яка отримувала</p>

носій, що складалася з 4 самців і 4 самок (див. таблицю 2.6.3.2-В, дослідження № ВМС319). Групу, яка отримувала носій, обробляли так само, як і групи, які отримували випробуваний засіб. Введення почали, коли мишам виповнилося 3 тижні. Миші на 3 тижні (контрольні миші) не виявляли очевидних клінічних симптомів артриту, тоді як ранні артритні ураження були підтверджені гістопатологічним дослідженням.

Ефективність оцінювали, використовуючи аналіз показників пригнічення артриту *in vivo* та гістопатологічних показників *ex vivo*. Під час дослідження один раз на тиждень вимірювали показники артриту *in vivo* та масу тіла окремих мишей. Після закінчення дослідження була проведена гістопатологічна оцінка гомілковостопних суглобів.

#### Підсумок/Висновок

Дозування 3 мг/кг і 10 мг/кг SB2, Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС, і Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США, покращили артритні і гістопатологічні оцінки захворювання до рівнів, нижчих, ніж у контрольних 3-тижневих мишей, які не отримували лікування. З іншого боку, доза 1 мг/кг SB2, Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС, і Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США, була не в змозі ефективно запобігти прогресуванню захворювання, як показують гістопатологічні оцінки, але змогла покращити артритну оцінку.

Беручи до уваги відсутність суттєвої різниці між SB2, Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, і Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США, щодо впливу на артрит і гістопатологію та відсотка послаблення захворювання, можна зробити висновок, що SB2 та Ремикейд<sup>®</sup> поведилися подібним чином на моделі миші Tg197, що підтверджує подібність їх фармакодинаміки.

2) вторинна фармакодинаміка

Дані не надаються, оскільки дослідження вторинної фармакодинаміки не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд<sup>®</sup>.

3) фармакологія безпеки

Дані не надаються, оскільки дослідження фармакології безпеки не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні

	<p>питання" (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд<sup>®</sup>.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Дані не надаються, оскільки дослідження фармакодинамічних взаємодій не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд<sup>®</sup>.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Заявник забезпечує наступне:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Метод аналізу для кількісного визначення інфліксимабу в сироватці щурів</li> <li>• Валідація методу зв'язування ліганд-ліганд для виявлення інфліксимабу в плазмі мишей</li> <li>• Валідація методу зв'язування ліганд-ліганд для виявлення антитіл проти інфліксимабу в сироватці мишей</li> </ul>
2) всмоктування	<p>Програма фармакокінетики була розроблена для підтвердження схожості між SB2 та Ремікейдом<sup>®</sup>. Фармакокінетичні параметри SB2 порівнювали з параметрами Ремікейда<sup>®</sup> у дослідженнях одноразового та повторного введення в трьох дозуваннях (1, 3 і 10 мг/кг) у двох різних експериментальних системах, моделі щурів Sprague Dawley (SD) та моделі трансгенних мишей Tg197 двома шляхами введення (внутрішньовенне та внутрішньочеревне).</p> <p>Подібність фармакокінетики між SB2 та Ремікейда<sup>®</sup> оцінювали за допомогою максимальної спостережуваної концентрації при <math>T_{max}</math> (<math>C_{max}</math>) та площі під кривою концентрація-час від нуля до останньої концентрації, що піддається кількісному виміру (<math>AUC_{last}</math>).</p> <p>Дослідження фармакокінетики одноразового введення проводили на щурах SD та на мишах Tg197 після внутрішньовенного та внутрішньочеревного введення SB2, Ремікейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС, або Ремікейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США, у дозах 1, 3 та 10 мг/кг. Одноразове введення не призводило до суттєвих відмінностей між SB2, Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США, у піковій концентрації у плазмі (<math>C_{max}</math>) та експозиції (<math>AUC_{last}</math>).</p>

	<p>Дослідження фармакокінетики повторних введень проводили на мишах Tg197 після внутрішньочеревного введення SB2, Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС, або Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США, у дозах 1, 3 і 10 мг/кг двічі на тиждень протягом 7 тижнів. Повторне введення в групі, яка отримувала дозу 10 мг/кг, не призвело до суттєвих відмінностей між SB2, Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, та Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США, у <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{last}</math>.</p> <p>У групах, які отримували дозу 1 мг/кг та 3 мг/кг, подібність не була оцінена через можливе утворення антитіл до ліків (ADA).</p> <p>Підсумовуючи, SB2, Ремикейд<sup>®</sup>, зареєстрований в ЄС, та Ремикейд<sup>®</sup>, зареєстрований в США, показали подібні профілі фармакокінетики при одноразовому і повторному введенні у двох видів за допомогою двох різних шляхів введення, що підтверджує подібність між SB2 та Ремикейдом<sup>®</sup> з точки зору фармакокінетики <i>in vivo</i>.</p> <p>Повні дослідження фармакокінетики не вважалися необхідними, оскільки SB2 є запропонованим подібним біологічним лікарським засобом до Ремикейда<sup>®</sup>.</p> <p>Таким чином, дослідження розподілу в органах, метаболізму (<i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>), виведення та взаємодії лікарських засобів не проводилися, що було погоджено ЕМА.</p>
3) розподіл	<p>Дані не надаються, оскільки дослідження розподілу не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд<sup>®</sup>.</p>
4) метаболізм	<p>Дані не надаються, оскільки дослідження метаболізму не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд<sup>®</sup>.</p>
5) виведення	<p>Дані не надаються, оскільки дослідження виведення не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до</p>

	статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані не надаються, оскільки дослідження фармакокінетичних взаємодій не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
<b>4. Токсикологія:</b>	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані не надаються, оскільки дослідження токсичності у разі одноразового введення не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
2) токсичність у разі повторних введень	Згідно з домовленістю з ЕМА та FDA, дослідження токсичності у разі повторних введень не проводилися, оскільки не було доступної моделі на тваринах для оцінки токсичності інфліксимабу. Це також відповідало керівництвам ЕМА (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010).
<b>3) генотоксичність:</b>	
<i>in vitro</i>	Дані не надаються, оскільки дослідження генотоксичності <i>in vitro</i> не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані не надаються, оскільки дослідження генотоксичності <i>in vivo</i> не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних

	<p><i>біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання"</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.</p>
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	<p>Дані не надаються, оскільки довгострокові дослідження канцерогенності не потрібні відповідно до керівництва ЕМА <i>"Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання"</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<p>Дані не надаються, оскільки короткострокові дослідження канцерогенності або дослідження канцерогенності середньої тривалості не потрібні відповідно до керівництва ЕМА <i>"Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання"</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.</p>
додаткові дослідження	<p>Дані не надаються, оскільки додаткові дослідження канцерогенності не потрібні відповідно до керівництва ЕМА <i>"Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання"</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.</p>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Дані не надаються, оскільки дослідження впливу на фертильність і ранній ембріональний розвиток не потрібні відповідно до керівництва ЕМА <i>"Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання"</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський</p>

	засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
ембріотоксичність	Дані не надаються, оскільки дослідження ембріотоксичності не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані не надаються, оскільки дослідження пренатальної і постнатальної токсичності не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані не надаються, оскільки дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія, не потрібні відповідно до керівництва ЕМА "Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання" (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
б) місцева переносимість	Дослідження місцевої переносимості не проводилися відповідно до рекомендацій ЕМА (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010). Усі допоміжні речовини, що містяться в лікарському засобі SB2, є допоміжними речовинами, які зазвичай використовуються в парентеральних композиціях, і оцінки <i>in vivo</i> фармакокінетики/фармакодинаміки не виявили жодних занепокоєнь щодо місцевої переносимості препарату.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремикейд®.
імунотоксичність	Див. розділ «токсичність у разі повторних введень».
дослідження механізмів дії	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті

	10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.
лікарська залежність	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.
токсичність метаболітів	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.
токсичність домішок	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.
інше	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), запропонований подібний біологічний лікарський засіб SB2 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Ремікейд®.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>На етапі розробки лікарського засобу були проведені наступні доклінічні дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакологія: пакет первинних досліджень з фармакодинаміки складався з дослідження <i>in vivo</i> на моделі артриту на трансгенній миші Tg197.</li> <li>• Фармакокінетика: було проведено дослідження одноразового введення на щурах SD та дослідження одноразового та повторного введення на трансгенних мишах Tg197.</li> </ul> <p>На основі результатів доклінічних досліджень та наявної літератури щодо Ремікейда®, фармакодинамічних, фармакокінетичних та токсикологічних профілів SB2 та Ремікейда® достатньо продемонстрована їхня схожість. Відповідно, SB2 вважається подібним біологічним лікарським засобом до Ремікейда®, зареєстрованого в ЄС, і був належним чином визначений, щоб обґрунтувати клінічні дослідження та підтримати загальний баланс ризику та користі продукту для маркетингу.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П. І. Б.)



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

**ЗВІТ № 1**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Ренфлексіс, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 100 мг у флаконі місткістю 20 мл з прозорого боросилікатного скла типу I з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з кришкою flip-off; по 1 флакону в картонній коробці</b>
2. Заявник	САМСУНГ БІОЕПІС КО., ЛТД. 76, Сондогйоук-ро, Йонсугу, Інчхон, Республіка Корея SAMSUNG BIOEPIS CO., LTD. 76, Songdogyooyuk-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Republic of Korea
3. Виробник	Самсунг Біоепіс НЛ Б.В. Samsung Bioepis NL B.V.  Патеон Італія С.п.А. Patheon Italia S.p.A.  Самсунг Байолоджикс Ко. Лтд. Samsung Biologics Co. Ltd.  Фармачеутичі Форменті С.п.А. Farmaceutici Formenti S.p.A.  ФУДЗІФІЛМ Діосинт Байотекноложиз Денмак АпС FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  ППД Девелопмент Айсленд Лімітед PPD Development Ireland Limited  ППД Девелопмент, Л.П. PPD Development, L.P.  Чарльз Рівер Лабораторіз Айсленд Лімітед Charles River Laboratories Ireland Limited
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	A Randomised, Single-blind, Three-arm, Parallel Group, Single-dose Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Three Formulations of Infliximab (SB2, EU Sourced Remicade® and US Sourced

	<p>Remicade®) in Healthy Subjects          Protocol number: SB2-G11-NHV          Version of the protocol No. 1 dated 26.11.2012 with amendments dated 10.05.2013          EudraCT number: 2012-005306-22.          Рандомізоване, одностороннє сліпе дослідження одноразової дози в трьох паралельних групах для порівняння фармакокінетики, безпеки, переносимості та імуногенності трьох лікарських засобів, що містять інфліксимаб (SB2, Ремикейд®, зареєстрований в ЄС та Ремикейд®, зареєстрований в США) у здорових добровольців          Код протоколу: SB2-G11-NHV          Версія протоколу №1 від 26.11.2012 зі змінами від 10.05.2013          Номер EudraCT: 2012-005306-22.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 13.07.2013 по 14.10.2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 159 добровольців Фактична: 159 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основні цілі:</u>          Для огляду Європейського агентства з лікарських засобів (EMA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження та порівняння фармакокінетичних профілів SB2 та Ремикейда®, зареєстрованого в Європейському Союзі (ЄС), у здорових добровольців.</li> </ul> <p>Для огляду Управління з контролю за продуктами і ліками (FDA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження та порівняння фармакокінетичних профілів SB2, Ремикейда®, зареєстрованого в Сполучених Штатах Америки (США), та Ремикейда®, зареєстрованого в Європейському Союзі (ЄС), у здорових добровольців (SB2 з Ремикейдом®, зареєстрованим в США, Ремикейдом®, зареєстрований в ЄС, з Ремикейдом®, зареєстрованим в США, SB2 з Ремикейдом®, зареєстрованим в ЄС).</li> </ul> <p><u>Вторинні цілі:</u>          Для огляду EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження безпеки, переносимості та імуногенності SB2 та Ремикейда®, зареєстрованого в ЄС, у здорових добровольців.</li> </ul> <p>Для огляду FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження безпеки, переносимості та імуногенності SB2, Ремикейда®, зареєстрованого в США, та Ремикейда®, зареєстрованого в ЄС, у здорових добровольців.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одностороннє сліпе дослідження одноразової дози в трьох паралельних групах

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>1. Здорові жінки з недітородним потенціалом та здорові чоловіки віком 18-55 років включно. Жінки з недітородним потенціалом були визначені як:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Принаймні 12 місяців природної (спонтанної) аменореї з відповідним клінічним профілем (наприклад, відповідний вік) і показником фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) &gt; 40 мМО/мл, підтвердженим серологічним аналізом крові.</li> <li>b. Ті, у кого в анамнезі була гістеректомія, перев'язка маткових труб або хірургічне видалення обох яєчників. Для підтвердження хірургічної стерилізації необхідна документація про хірургічну процедуру, виконану щонайменше за 3 місяці до скринінгу, або документація медичного огляду.</li> </ul> <p>2. Наявність результатів скринінгу та вихідні показники (показники життєдіяльності, медичний огляд, клінічне лабораторне дослідження та електрокардіограма в 12 відведеннях [ЕКГ]) у межах норми або поза межами норми, але такі, які дослідник оцінив як клінічно незначущі.</p> <p>3. Маса тіла 60,0-94,9 кг та індекс маси тіла 20,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> включно.</p> <p>4. Систолічний артеріальний тиск <math>\leq 145</math> і <math>\geq 90</math> мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск <math>\leq 95</math> і <math>\geq 50</math> мм рт.ст. і частота серцевих скорочень <math>\geq 45</math> і <math>\leq 95</math> ударів на хвилину.</p> <p>5. Не курили або викурювали менше 10 сигарет, 2 сигар або 2 люльок на день (і погодилися утриматися від куріння, перебуваючи на місці клінічного дослідження).</p> <p>6. Чоловіки повинні були бути готові утримуватися від статевих контактів або використовувати презерватив на додаток до того, щоб їхня партнерка використовувала інші форми контрацепції, такі як внутрішньоматкові засоби, бар'єрний метод зі сперміцидом, оральні контрацептиви, ін'єкційний прогестерон, підшкірний імплантат або перев'язка маткових труб, якщо їх партнерки не є безплідними з моменту введення досліджуваного продукту до завершення процедур дослідження.</p> <p>7. Бажання і можливість дотримуватися запланованих відвідувань, плану лікування, лабораторних аналізів та інших процедур дослідження.</p> <p>8. Можливість надати інформовану згоду, яку необхідно отримати до проведення будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Назва лікарського засобу: SB2</i> <i>Спосіб застосування: в/в інфузія протягом 120 хвилин</i> <i>Доза: 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій у флаконі</i> <i>МНН: Інфліксимаб</i></p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>1. Назва лікарського засобу: Ремікейд®</i>, зареєстрований в ЄС <i>Спосіб застосування: в/в інфузія протягом 120 хвилин</i> <i>Доза: 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій у флаконі</i> <i>МНН: Інфліксимаб</i></p>

	<p>2. Назва лікарського засобу: Ремикейд<sup>®</sup>, зареєстрований в США</p> <p>Спосіб застосування: в/в інфузія протягом 120 хвилин</p> <p>Доза: 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій у флаконі</p> <p>МНН: Інфліксимаб</p>
15. Супутня терапія	<p>Дозволено приймати парацетамол (ацетамінофен) в разових дозах до 1 г і в максимальних добових дозах до 4 г. За винятком надзвичайних ситуацій, перш ніж приймати будь-які інші супутні ліки, суб'єктові необхідно було отримати дозвіл дослідника та/або заявника. Якщо виникла надзвичайна ситуація, дослідника необхідно було якомога швидше повідомити про те, яка виникла ситуація та які супутні ліки призначалися.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критеріїв немає, оскільки це дослідження порівнювало фармакокінетичні профілі та досліджувало безпеку, переносимість та імуногенність.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показники життєдіяльності</li> <li>• Медичний огляд</li> <li>• Клінічні лабораторні дослідження, включаючи гематологію, хімію та аналіз сечі</li> <li>• ЕКГ у 12 відведеннях</li> <li>• Побічні явища (ПЯ) та серйозні ПЯ (СПЯ)</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи</p> <p><u>Фармакокінетичний аналіз</u></p> <p>Статистичний аналіз первинної кінцевої точки, трансформованої в натуральний логарифм, був заснований на аналізі дисперсійної моделі. Була оцінена різниця в середніх значеннях найменших квадратів (LSMeans) між Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, SB2 та Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США, або Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, та Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США, та були оцінені відповідні 90 % довірчі інтервали. Зворотне перетворення забезпечило співвідношення середніх геометричних значень і 90 % довірчі інтервали для цих співвідношень.</p> <p>Для огляду ЕМА еквівалентність первинної кінцевої точки мала бути визначена, якщо 90 % довірчий інтервал для відношення геометричного LSMean SB2 до Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС, перебував у межах допустимого інтервалу від 0,8 до 1,25.</p> <p>Для огляду FDA еквівалентність первинної кінцевої точки мала бути визначена, якщо 90 % довірчий інтервал для співвідношення геометричного LSMean SB2 до Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США, SB2 до Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС, і Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС, до Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США, було в межах допустимого інтервалу від 0,8 до 1,25, відповідно.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Усі повідомлені терміни для ПЯ були закодовані за допомогою Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA<sup>®</sup>). Статистичного тестування для ПЯ не</p>

	<p>проводилося. Для всіх таблиць ПЯ та СПЯ суб'єктів підраховували щонайбільше один раз для кожного бажаного терміну та кожного класу систем органів.</p> <p>Лабораторні дані за методами лікування були узагальнені шляхом представлення таблиць зсувів та підсумкової статистики вихідних даних та змін від вихідного рівня (середні значення, медіани, стандартні відхилення, діапазони).</p> <p>Дані інших тестів (наприклад, показники життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях) були наведені, а важливі значення були позначені. Будь-яка інша зібрана інформація була зазначена як відповідна.</p> <p><u>Аналіз імуногенності</u></p> <p>Частота виникнення антитіл до інфліксимабу і нейтралізуючих антитіл перед введенням препарату, на 4-му та 10-му тижні була підсумована за лікуванням.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки та чоловіки віком від 18 до 55 років (включно)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Дані відсутні, оскільки це дослідження порівнювало фармакокінетичні профілі та досліджувало безпеку, переносимість та імуногенність.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час дослідження не було смертей або припинення лікування через ПЯ.</li> <li>• 3 СПЯ були зареєстровані у 2 суб'єктів із групи лікування SB2; у суб'єкта 1234 був струс головного мозку та розрив кістки нирки, які, як оцінили, не пов'язані з досліджуваним препаратом; та</li> <li>• У суб'єкта 1256 була інфекція <i>Wogrelia</i>, яка, як було оцінено, пов'язана з досліджуваним препаратом.</li> <li>• Частка суб'єктів у групі лікування SB2, у яких виникли ПЯ при лікуванні, була порівнянна з суб'єктами в групах лікування препаратом референтним до досліджуваного препарату (Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС або Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США). Найчастішими ПЯ, що виникли при лікуванні, були назофарингіт та головний біль. Не було помітних відмінностей між SB2 та препаратами, референтними до досліджуваного препарату.</li> <li>• Усі зареєстровані ПЯ, що виникли при лікуванні у 3 групах лікування були легкого та середнього ступеня тяжкості, а частка суб'єктів із ПЯ, що виникли при лікуванні, які підозрювали, що вони пов'язані з досліджуваним препаратом, була порівнянною в 3 групах лікування.</li> <li>• Показники життєдіяльності, параметри ЕКГ та лабораторні дані не показали жодних змін з часом, які можна вважати пов'язаними з досліджуваним препаратом.</li> </ul>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Порівняння SB2 і Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрації в сироватці крові та отримані параметри фармакокінетики SB2 та Ремикейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в</li> </ul>

	<p>ЄС, були подібними. Ці дані демонструють еквівалентність фармакокінетики SB2 та Ремікейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Профіль безпеки одноразового введення інфліксимабу у здорових добровольців був порівняним між SB2 та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС. Лікування загалом переносилося добре. Під час дослідження не було смертей або припинення лікування через ПЯ.</li> <li>• Частота виникнення антитіл до препарату після введення була порівнянною між SB2 та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС.</li> </ul> <p>Порівняння SB2 і Ремікейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрації в сироватці крові та отримані параметри фармакокінетики SB2 та Ремікейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США, були подібними. Ці дані демонструють еквівалентність фармакокінетики між SB2 та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США.</li> <li>• Профіль безпеки одноразового введення інфліксимабу у здорових добровольців був порівняним між SB2 та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США. Лікування загалом переносилося добре. Під час дослідження не було смертей або припинення лікування через ПЯ.</li> <li>• Частота виникнення антитіл до препарату після введення була порівнянною між SB2 та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США.</li> </ul> <p>Порівняння Ремікейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в ЄС та Ремікейда<sup>®</sup>, зареєстрованого в США</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрації в сироватці крові та отримані параметри фармакокінетики між Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США, були подібними. Ці дані демонструють еквівалентність фармакокінетики між Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США.</li> <li>• Профіль безпеки одноразової дози інфліксимабу у здорових добровольців був порівняним між Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США. Лікування загалом переносилося добре. Під час дослідження не було смертей або припинення лікування через ПЯ.</li> <li>• Частота виникнення антитіл до препарату після введення була порівнянною між Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, та Ремікейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в США.</li> </ul>
--	--

SB2\* – кодова назва Ренфлексіс

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 № 2**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Ренфлексіс, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 100 мг у флаконі місткістю 20 мл з прозорого боросилікатного скла типу I з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з кришкою flip-off; по 1 флакону в картонній коробці</b>
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	Самсунг Біоепіс НЛ Б.В. Samsung Bioepis NL B.V.  Патеон Італія С.п.А. Patheon Italia S.p.A.  Самсунг Байолоджикс Ко. Лтд. Samsung Biologics Co. Ltd.  Фармачеутічі Форменті С.п.А. Farmaceutici Formenti S.p.A.  ФУДЗІФІЛМ Діосинт Байотекнолоджиз Денмак АпС FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  ППД Девелопмент Айєленд Лімітед PPD Development Ireland Limited  ППД Девелопмент, Л.П. PPD Development, L.P.  Чарльз Рівер Лабораторіз Айєленд Лімітед Charles River Laboratories Ireland Limited
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB2* Compared to Remicade® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid

	<p>Arthritis despite Methotrexate Therapy          Protocol number: SB2-G31-RA          Version of the protocol No. 1 dated 28.12.2012 with amendments dated 11.04.2014          EudraCT number: 2012-005733-37.          Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове клінічне дослідження в паралельних групах для оцінки ефективності, безпеки, фармакокінетики та імуногенності SB2 порівняно з Ремикейдом® у пацієнтів з ревматоїдним артритом середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію метотрексатом          Код протоколу: SB2- G31-RA          Версія протоколу № 1 від 28.12.2012 зі змінами від 11.04.2014          Номер EudraCT: 2012-005733-37.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 12.08.2013 по 25.08.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Боснія і Герцеговина, Болгарія, Чеська Республіка, Корея, Латвія, Литва, Філіппіни, Польща, Румунія, Україна, Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 584 добровольців Записано: 805 добровольців Фактична: 584 рандомізованих добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основні цілі:</u>          Дослідження еквівалентності SB2 до Ремикейда® на тижні 30 з точки зору 20 % відповіді Американської колегії ревматологів (ACR20) у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію метотрексатом (MTX).</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>оцінка ефективності SB2 порівняно з Ремикейдом® на тижні 30, використовуючи відповідні кінцеві точки ефективності, відмінні від ACR20, у пацієнтів з РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX</li> <li>оцінка безпеки та переносимості SB2 порівняно з Ремикейдом® у пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX</li> <li>оцінка фармакокінетики SB2 порівняно з Ремикейдом® у пацієнтів з РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX</li> <li>оцінка імуногенності SB2 порівняно з Ремикейдом® у пацієнтів, із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX</li> <li>оцінка безпеки, переносимості, імуногенності та ефективності у пацієнтів з РА, які перейшли на терапію SB2 після Ремикейда®, порівняно з пацієнтами, які продовжували отримувати Ремикейд® протягом рандомізованого, подвійного сліпого періоду.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове клінічне дослідження в паралельних групах



<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основними критеріями включення до рандомізованого подвійного сліпого періоду були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловіки або жінки віком від 18 до 75 років.</li> <li>• Наявність діагнозу РА згідно з переглянутими критеріями ACR 1987 року, поставленого щонайменше за 6 місяців до скринінгу.</li> <li>• Середній або тяжкий ступінь захворювання в активній формі, незважаючи на терапію метотрексатом, що визначається за наявністю: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 або більше набряклих суглобів або 6 і більше болючих суглобів (за системою підрахунку суглобів 66/68) під час скринінгу та рандомізації.</li> <li>- Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ; Вестергрєн) <math>\geq 28</math> мм/год або сироватковий С-реактивний білок <math>\geq 1,0</math> мг/дл під час скринінгу.</li> </ul> </li> <li>• Проходили лікування метотрексатом протягом щонайменше 6 місяців до рандомізації та отримували стабільну дозу метотрексату 10-25 мг/тиждень перорально або парентерально протягом щонайменше 4 тижнів до скринінгу.</li> <li>• Жінки, які не були вагітні і не годували груддю під час скринінгу і які не планували вагітність після скринінгу до 6 місяців після останньої дози досліджуваного препарату.</li> </ul> <p>Основними критеріями включення до подовженого перехідного періоду були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Участь та завершення запланованого візиту на 54 тижні рандомізованого подвійного сліпого періоду дослідження SB2-G31-RA.</li> <li>• Суб'єкти, які, на думку дослідника, могли отримати користь від продовження лікування досліджуваним препаратом (SB2 або Ремикейд<sup>®</sup>), розуміли наслідки участі в дослідженні та були готові взяти участь у продовженому перехідному періоді.</li> <li>• Жінки, які не були вагітні і не годували груддю і які не планували вагітність до 6 місяців після останньої дози досліджуваного препарату.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Назва лікарського засобу:</i> SB2  <i>Спосіб застосування:</i> в/в інфузія протягом 2 годин 3 мг/кг на тижнях 0, 2, 6, а потім кожні 8 тижнів до тижня 46 (для рандомізованого подвійного сліпого періоду) або до тижня 70 (для подовженого перехідного періоду); починаючи з тижня 30 рівень дози може поступово збільшуватися на 1,5 мг/кг до максимальної дози 7,5 мг/кг кожні 8 тижнів, якщо поточна доза не впливає суттєво на симптоми РА у суб'єкта. Якщо була досягнута адекватна відповідь, суб'єкти продовжували приймати обрану дозу.  <i>Форма:</i> 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій у флаконі  <i>МНН:</i> Інфліксимаб</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Назва лікарського засобу:</i> Ремикейд<sup>®</sup>  <i>Спосіб застосування:</i> в/в інфузія протягом 2 годин 3 мг/кг на тижнях 0, 2, 6, а потім кожні 8 тижнів до тижня 46 (для рандомізованого подвійного сліпого періоду) або до</p>

	<p>тижня 70 (для подовженого перехідного періоду); починаючи з тижня 30 рівень дози може поступово збільшуватися на 1,5 мг/кг до максимальної дози 7,5 мг/кг кожні 8 тижнів, якщо поточна доза не впливає суттєво на симптоми РА у суб'єкта. Якщо була досягнута адекватна відповідь, суб'єкти продовжували приймати обрану дозу.  <i>Форма:</i> 100 мг порошку для концентрату для розчину для інфузій у флаконі  <i>МНН:</i> Інфліксимаб</p>
15. Супутня терапія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Парацетамол: суб'єктам дозволялося приймати парацетамол у дозах до 4 г/добу.</li> <li>• Пероральні глюкокортикоїди: суб'єктам дозволялося приймати пероральні глюкокортикоїди в дозах, еквівалентних <math>\leq 10</math> мг преднізолону на добу. Дози повинні бути стабільними протягом щонайменше 4 тижнів до рандомізації.</li> <li>• Ібупрофен: суб'єктам дозволялося приймати ібупрофен у дозах до 1200 мг/добу. Дози повинні бути стабільними протягом щонайменше 4 тижнів до рандомізації та протягом перших 24 тижнів дослідження у разі регулярного прийому, хоча вони могли використовуватися «за потребою» для легкого полегшення болю при ПЯ (наприклад, головні болі тощо).</li> <li>• Інші НПЗП: суб'єктам дозволено приймати інші НПЗП відповідно до інструкцій за рецептом. Дози повинні бути стабільними протягом щонайменше 4 тижнів до рандомізації та протягом перших 24 тижнів дослідження.</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Основна кінцева точка</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Основною кінцевою точкою ефективності була відповідь ACR20 на тижні 30</li> </ul> <p><u>Вторинні кінцеві точки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відповідь ACR20 на тижні 54</li> <li>• Відповідь за критерієм 50 % відповіді ACR (ACR50) і критерієм 70 % відповіді ACR (ACR70) на тижнях 30 та 54</li> <li>• Числовий індекс відповіді ACR (ACR-N) на тижнях 30 та 54</li> <li>• Площа під кривою (AUC) ACR-N до тижня 30</li> <li>• Індекс активності захворювання на основі 28 суглобів (DAS28) на тижнях 30 та 54</li> <li>• Відповідь за Європейською лігою проти ревматизму на тижнях 30 та 54</li> <li>• AUC зміни індексу DAS28 від базового рівня до тижня 30</li> <li>• Основна клінічна відповідь (відповідь ACR70 протягом 6 місяців поспіль) на тижні 54</li> <li>• Зміна від базового рівня в рахунку за модифікованою шкалою Шарпа (mTSS) на тижні 54</li> </ul> <p><u>Вторинні кінцеві точки для подовженого перехідного періоду</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відповідь ACR20, ACR50 та ACR70</li> <li>• Постійний ACR-N</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна індексу DAS28 від тижню 0</li> <li>• Відповідь EULAR</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота побічних явищ (ПЯ), класифікованих як легкі, помірні та важкі</li> <li>• Частота серйозних ПЯ (СПЯ)</li> <li>• Частота клінічних лабораторних відхилень</li> <li>• Відхилення показників життєдіяльності</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи</p> <p><u>Вибірка для аналізу ефективності</u></p> <p>Повна вибірка для аналізу складалась з усіх суб'єктів, які були рандомізовані під час рандомізаційного візиту. Дотримуючись принципу аналізу залежно від призначеного лікування, суб'єктів аналізували відповідно до лікування, яке їм було призначено під час рандомізації. Однак суб'єкти, які не відповідали вимогам для рандомізації та були випадково рандомізовані до дослідження, були виключені з повної вибірки для аналізу за умови, що ці суб'єкти не отримували жодного досліджуваного препарату під час цієї фази дослідження.</p> <p>Вибірка 1 за протоколом (вибірка 1) складалась з усіх суб'єктів повної вибірки для аналізу, які здійснили відвідування на тижні 30 і дотримувались режиму лікування (від базової лінії до тижня 30) на 80-120 % як у відношенні очікуваної кількості введень досліджуваного препарату, так і у відношенні очікуваної суми доз метотрексату без будь-яких значних відхилень від протоколу, які б вплинули на оцінку ефективності. Вибірка 1 була основною вибіркою аналізу. Основні відхилення протоколу, які призвели до виключення з цієї вибірки, були попередньо визначені до розкриття кодів лікування для аналізу.</p> <p>Вибірка 2 за протоколом (вибірка 2) складалась з усіх суб'єктів повної вибірки для аналізу, які здійснили відвідування на тижні 54 і дотримувались режиму лікування до тижня 54 на 80-120 % як у відношенні очікуваної кількості введень досліджуваного препарату, так і у відношенні очікуваної суми доз метотрексату без будь-яких значних відхилень від протоколу, які б вплинули на оцінку ефективності.</p> <p>Розширена повна вибірка для аналізу складалась з усіх суб'єктів, які були рандомізовані на подовжений перехідний період на тижні 54 та приймали принаймні одну дозу досліджуваного препарату протягом подовженого перехідного періоду.</p> <p><u>Вибірка для аналізу безпеки</u></p> <p>Вибірка безпеки (SAF) складалась з усіх суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату шляхом подвійного сліпого методу протягом періоду дослідження.</p> <p>Розширена вибірка безпеки складалась з усіх суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату шляхом подвійного сліпого методу протягом подовженого перехідного періоду.</p> <p><u>Аналіз ефективності</u></p> <p>Первинний аналіз ефективності був проведений, щоб</p>

	<p>продемонструвати еквівалентність відповіді ACR20 на тижні 30 між SB2 та Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС, шляхом порівняння 95 % довірчого інтервалу (ДІ) різниці у 2 пропорціях із попередньо обгрунтованою межею еквівалентності [-15 %, 15 %].</p> <p>95 % ДІ різниці між 2 групами лікування по відношенню до відсотка суб'єктів, які досягли відповіді ACR20 на тижні 30, було оцінено для вибірки 1 за допомогою моделі непараметричного аналізу коваріації (ANCOVA), стратифікованої за центром дослідження (або об'єднаними центрами) та регулювання для базового С-реактивного білку.</p> <p>Для огляду Управління з контролю за продуктами і ліками Сполучених Штатів Америки був проведений допоміжний аналіз з використанням моделі час-відповідь з відповіддю ACR20 із попередньо визначеною межею еквівалентності для подальшого дослідження різниці лікування протягом періоду дослідження до тижня 30 для вибірки 1.</p> <p>Первинний аналіз був повторений для повної вибірки для аналізу для дослідження надійності результатів. Для тих суб'єктів, які передчасно відмовилися від дослідження, відсутні дані були вписані за допомогою 3 різних методів.</p> <p>Аналіз, аналогічний тому, що виконувався під час первинного аналізу, було проведено для відповідей ACR50 і ACR70 на тижні 30 для вибірки 1 і на тижні 54 для вибірки 2.</p> <p>Постійний ACR-N на тижнях 30 та 54 та AUC ACR-N до тижня 30 аналізували з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) з групою лікування та дослідницьким центром як факторами.</p> <p>Зміна від базового рівня індексу DAS28 на тижнях 30 і 54, а також AUC DAS28 до тижня 30 були проаналізовані з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA), з групою лікування та дослідницьким центром як факторами та з використанням базового значення DAS28 як коваріату.</p> <p>Зміна від базового рівня в mTSS до тижня 54 була проаналізована за допомогою аналізу моделі ANCOVA.</p> <p>Для подовженого перехідного періоду відповіді ACR20, ACR50 і ACR70, ACR-N, зміна індексу DAS28 з тижня 0 і відповідь EULAR були підсумовані з описовою статистикою за відвідування.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Усі повідомлені терміни для ПЯ були закодовані за допомогою Медичного словника регуляторної діяльності. Статистичного тестування для ПЯ не проводилося. Для всіх таблиць ПЯ та СПЯ суб'єктів підраховували щонайбільше один раз для кожного бажаного терміну та кожного класу систем органів.</p> <p>ПЯ, що виникло при лікуванні було визначено як будь-яке ПЯ, яке сталося на дату початку або після дати першого введення досліджуваного препарату до тижня 54 (для рандомізованого подвійного сліпого періоду) або до тижня 78 (для подовженого перехідного періоду), візиту дострокового припинення або наступного телефонного</p>
--	---

	<p>дзвінка (якщо суб'єкт був відсторонений до тижня 54 або тижня 78). ПЯ, які були наявні під час попереднього лікування, але посилілися протягом періоду лікування, вважалися такими, що виникли при лікуванні. Попередні ПЯ, які були наявні до періоду лікування без посилення тяжкості протягом періоду лікування, не розглядалися як такі, що виникли при лікуванні.</p> <p>ПЯ та СПЯ, що виникли при лікуванні, були підсумовані за частотою та відсотком пацієнтів, які зіткнулися з ними, за класами систем органів і бажаним терміном, а також за причинним зв'язком та тяжкістю. Усі ПЯ, включаючи ті, які були наявні до періоду лікування, були перераховані за суб'єктами.</p> <p>Зміни показників життєдіяльності і клінічні лабораторні вимірювання були узагальнені описово за групами лікування та відвідуванням. Інші показники безпеки були узагальнені аналогічним чином і перераховані.</p> <p><u>Фармакокінетичні аналізи</u></p> <p>Фармакокінетичний аналіз проводили серед фармакокінетичної популяції протягом рандомізованого подвійного сліпого періоду. Для узагальнення фармакокінетичних параметрів за групами лікування під час кожного відвідування використовували описову статистику.</p> <p><u>Інші аналізи</u></p> <p>Частота виникнення антитіл до препарату та нейтралізуючих антитіл була підсумована за групою лікування та відвідуванням. Були доступні списки за тематикою.</p> <p>Для оцінки структурного пошкодження суглоба на тижні 54 зміна mTSS (показник ерозії суглоба плюс показник звуження суглобової щілини) буде підсумовано за групою лікування на тижні 54.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки та чоловіки віком від 18 до 75 років. Середній вік становив 52,1 років, а частка осіб (суб'єктів) віком від 65 років становила 13,7 % у групі лікування SB2 та 15,4 % у групі лікування Ремикейдом<sup>®</sup>, зареєстрованим в ЄС. Більшість суб'єктів були жінками (80,1 %) та білими (86,6 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показник відповіді ACR20 у SB2 та Ремикейда<sup>®</sup> у вибірці 1 на тижні 30 був еквівалентним.</li> <li>• 95 % ДІ різниці в показнику відповіді ACR20 між SB2 і Ремикейдом<sup>®</sup> становив – 10,26 % - 6,51 %, що входить в діапазон попередньо визначеної межі еквівалентності [-15 %, 15 %]. Цей показник був повторений у повної вибірки для аналізу, а також на кривій часової реакції.</li> <li>• Показник відповіді ACR20 у SB2 та Ремикейда<sup>®</sup> у вибірці 2 та у повної вибірки для аналізу на тижні 54 також був подібним між SB2 та Ремикейдом<sup>®</sup>.</li> <li>• Вторинні показники ефективності (відповіді ACR50 і ACR70, індекс DAS28, відповідь EULAR, ACR-N, AUC ACR-N до тижня 30 та AUC зміни індексу DAS28 від базового рівня до тижня 30) були порівнянними між SB2 та Ремикейдом<sup>®</sup> групи лікування на тижнях 30 та 54. Прогресування структурних пошкоджень суглобів до</li> </ul>

	<p>тижня 54, виміряне як зміна mTSS, було порівнянним між SB2 та Ремікейдом®.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Показники ефективності для подовженого перехідного періоду (відповідь ACR20, ACR50 і ACR70, постійний ACR-N, зміна індексу DAS28 з тижня 0 і відповідь EULAR) загалом були порівнянними між групами лікування Ремікейд®/SB2 і Ремікейд®/Ремікейд®. Група лікування SB2/SB2 також була в цілому порівнянна з групами перехідного лікування. Хоча коливання відповідей могли призвести до чисельних відмінностей у певні моменти часу, загальна картина не відрізнялася суттєво для кожної групи лікування.</li></ul>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>Загалом частота СПЯ та ПЯ, що виникли при лікуванні, була порівнянною між групами лікування SB2 та Ремікейдом® протягом рандомізованого, подвійного сліпого періоду, загального періоду дослідження та між групами лікування Ремікейд®/SB2 і Ремікейд®/Ремікейд®, а також групою лікування SB2/SB2 протягом подовженого перехідного періоду.</li><li>Більшість ПЯ, що виникли при лікуванні протягом рандомізованого, подвійного сліпого періоду, загального періоду дослідження та протягом подовженого перехідного періоду, про які повідомлялося, були від легкої до помірної інтенсивності. Кількість ПЯ, що виникли при лікуванні, які вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом, була порівнянною між групами лікування SB2 та Ремікейдом® протягом рандомізованого, подвійного сліпого періоду, загального періоду дослідження та між групами лікування Ремікейд®/SB2 і Ремікейд®/Ремікейд®, а також групою лікування SB2/SB2 протягом подовженого перехідного періоду.</li><li>Під час рандомізованого, подвійного сліпого періоду дослідження в групі лікування Ремікейдом® було повідомлено про 1 смерть внаслідок лівошлуночкової серцевої недостатності, яка вважається не пов'язаною з досліджуваним препаратом.</li><li>Частота виникнення інших СПЯ, що виникли при лікуванні, ПЯ, що виникли при лікуванні, що призвели до припинення прийому досліджуваного препарату, та інших значущих ПЯ, що виникли при лікуванні (серйозні інфекції, туберкульоз, злоякісні новоутворення, застійна серцева недостатність та реакції, пов'язані з інфузією) були порівнянними між групою лікування SB2 та групою лікування Ремікейдом® протягом рандомізованого, подвійного сліпого періоду, загального періоду дослідження та між групами лікування Ремікейд®/SB2 і Ремікейд®/Ремікейд®, а також групою лікування SB2/SB2 протягом подовженого перехідного періоду. Щодо ПЯ, які виникли протягом подовженого перехідного періоду, частка ПЯ, пов'язаних із досліджуваним препаратом, була порівнянною між 3 групами лікування.</li><li>Клінічні лабораторні дані, показники життєдіяльності та</li></ul>

	<p>інші параметри безпеки не виявили жодних істотних проблем з безпекою, які не очікувалися після лікування інфліксимабом протягом рандомізованого, подвійного сліпого періоду або подовженого перехідного періоду. Позитивна сероконверсія QuantiFERON® Gold була порівнянною між групами лікування SB2 та Ремикейдом® протягом загального періоду дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>У групі лікування Ремикейдом® була 1 вагітність на тижні 38; суб'єкт відсторонили від дослідження. Суб'єкт народила живу дитину чоловічої статі шляхом вагінальних пологів.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>На основі вищезгаданих результатів щодо ефективності та безпеки можна зробити висновок, що ефективність, безпека та переносимість SB2 та Ремикейду® є порівнянними. Крім того, у цьому дослідженні вивчали фармакокінетику та імуногенність.</p> <p><u>Висновки щодо фармакокінетики</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Середні мінімальні концентрації в сироватці крові в кожен момент часу до тижня 30 були порівнянними між групами лікування SB2 та Ремикейдом®.</li> <li>Мінімальні концентрації в сироватці крові в кожен момент часу були подібними між 2 групами лікування для суб'єктів із загальними негативними результатами антитіл до препарату після введення дози, а також із загальним позитивним результатом антитіл до препарату після введення дози до тижня 30.</li> </ul> <p><u>Висновки щодо імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аж до тижня 54 і до тижня 78 не було статистично значущої різниці між групами лікування у частці суб'єктів з позитивними результатами антитіл до препарату SB2.</li> <li>Клінічний вплив антитіл до препарату на ефективність, безпеку та фармакокінетику був подібним у групах лікування SB2 та Ремикейдом® аж до тижня 54. Клінічний вплив антитіл до препарату на ефективність та безпеку був загалом подібним у групах лікування SB2 та Ремикейдом® між групами лікування Ремикейд®/SB2 і Ремикейд®/Ремикейд®, а також групою лікування SB2/SB2 протягом подовженого перехідного періоду.</li> <li>Було виявлено, що майже всі антитіла нейтралізуються в групах лікування SB2 і Ремикейд® протягом рандомізованого подвійного сліпого періоду та в групах лікування SB2/SB2, Ремикейд®/SB2 і Ремикейд®/Ремикейд® протягом подовженого перехідного періоду.</li> </ul>

SB2\* – кодова назва Ренфлексіс

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

