

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):	АМЕЛІВУ, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл, у флаконі з боросилікатного скла типу I з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з кришкою flip-off; по 1 флакону 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	Для демонстрації подібності препарату SB11* до препарату Луцентіс® була проведена серія фармакодинамічних (ФД) досліджень <i>in vitro</i> . Дослідження фармакодинаміки <i>in vitro</i> проводили для оцінки подібності препарату SB11 до препарату Луцентіс®, зареєстрованого в ЄС/США, з точки зору біологічних властивостей (наприклад, зв'язування VEGF-A ₁₆₅ , антипроліферація HUVES, нейтралізація VEGF-A ₁₆₅) із заздалегідь визначеним діапазоном подібності. Додаткові характеристики препарату SB11 були проаналізовані за допомогою паралельних оцінок з точки зору додаткових біологічних властивостей (наприклад, зв'язування VEGF-A ₁₂₁ , нейтралізація VEGF-A ₁₆₅ з використанням клітинної лінії VEGFR1, зв'язування VEGF-A ₁₁₀ , зв'язування VEGF-A ₁₂₁ , зв'язування VEGF-A ₁₈₉ , VEGF-A ₁₆₅ по SPR і специфічність VEGF-A по SPR) у порівнянні з препаратом Луцентіс®, зареєстрованим в ЄС/США. Усі результати аналізів, пов'язані з біологічною активністю щодо відносної активності та відносної зв'язувальної активності показали відсутність істотних відмінностей між препаратом SB11 і препаратом Луцентіс®, зареєстрованим в ЄС/США.
2) вторинна фармакодинаміка	На підставі керівництва ЕМА "Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues"(ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) власні випробування вторинної фармакодинаміки не проводилися, а та-

	кож відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
3) фармакологія безпеки	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) власні випробування фармакології безпеки не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
4) фармакодинамічні взаємодії	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) власні випробування фармакодинамічної взаємодії не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дані не надаються, оскільки фармакокінетичний (ФК) профіль не оцінювався в рамках 4-х тижневого дослідження токсичності у разі повторних введень через відсутність кореляції між системною експозицією та клінічною ефективністю ранібізумабу після інтравітреального введення. Було зрозуміло, що оцінка системного впливу не буде науково значимою через вкрай низьку концентрацію ранібізумабу в сироватці крові після досягнення системного кровообігу.
2) всмоктування	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) власні випробування всмоктування не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
3) розподіл	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) власні випробування розподілу не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
4) метаболізм	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i>

	(ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування метаболізму не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
5) виведення	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування виведення не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування фармакокінетичних взаємодій (доклінічні) не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування токсичності у разі одноразового введення не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
2) токсичність у разі повторних введень	Було проведено 4-х тижневе дослідження токсичності у разі повторних введень препарату SB11 на мавпах роду <i>Synomolgus</i> (дослідження № SBL327-007). Препарат SB11 і препарат Луцентіс®, зареєстрований в США, добре переносилися самками мавп роду <i>Synomolgus</i> в дозі 500 мкг/око при періодичному введенні шляхом інтравітреальної ін'єкції (в обидва ока) один раз на 2 тижні протягом 4 тижнів.
3) генотоксичність: in vitro	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування генотоксичності <i>in vitro</i> не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луце-

	ntic®.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) власні випробування <i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) власні довгострокові випробування не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) власні короткострокові випробування та випробування середньої тривалості не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
додаткові дослідження	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) власні додаткові випробування не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) власні випробування репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWР/403543/2010) власні випробування впливу на фертильність і ранній ембріональний розвиток

	не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
ембріотоксичність	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування ембріотоксичності не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
пренатальна і постнатальна токсичність	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування пренатальної і постнатальної токсичності не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
б) місцева переносимість	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
імунотоксичність	На підставі керівництва ЕМА <i>“Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”</i> (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) власні випробування імунотоксичності не проводилися, а також відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами) біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
дослідження механізмів дії	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.

	кий засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
лікарська залежність	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
токсичність метаболітів	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
токсичність домішок	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
інше	Дані не надаються, оскільки відповідно до статті 10 (4) Директиви 2001/83/ЕС (зі змінами), біоподібний лікарський засіб SB11 може містити посилання на документацію референтного лікарського засобу Луцентіс®.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>На етапі розробки препарату були проведені наступні доклінічні дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> – серія ФД досліджень <i>in vitro</i>; – дослідження токсичності у разі повторних введень. <p>Результати серій досліджень <i>in vitro</i> показали відсутність істотних відмінностей в біологічній активності між препаратом SB11 і препаратом Луцентіс®, зареєстрованим в ЄС/США.</p> <p>Результати дослідження токсичності у разі повторних введень показали, що препарат SB11 та препарат Луцентіс®, зареєстрований в США, добре переносяться самками мавп роду <i>Сynomolgus</i> при рівні дози 500 мкг/око при періодичному введенні шляхом інтравітреальної ін'єкції (у обидва ока) один раз на 2 тижні впродовж 4 тижнів, що підтверджено результатами доклінічних досліджень препарату Луцентіс®, проведених компанією виробником оригінального препарату [Луцентіс® SmPC].</p> <p>Спираючись на результати доклінічного дослідження з вивчення токсичності, можна зробити висновок, що препарат SB11 відповідає профілю токсичності препарату Луцентіс®, зареєстрованому в США.</p>

* SB11 – кодова назва АМЕЛІВУ

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АМЕЛІВУ, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл, у флаконі з боросилікатного скла типу I з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з кришкою flip-off; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці в картонній коробці
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	<p>Патеон Італія С.п.А., Італія Patheon Italia S.p.A., Italy <i>(виробництво ГЛЗ; первинне пакування; контроль якості при випуску серії за показниками «Ендотоксини» та «Стерильність»)</i></p> <p>Єврофінс 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 «Ендотоксини» та «Стерильність»; контроль якості при вивченні стабільності за всіма показниками)</i></p> <p>Єврофінс Біофарма Продакт Тестінг Айсленд Лімітед, Ірландія Eurofins Biopharma Product Testing Ireland Limited, Ireland <i>(контроль якості при випуску серії за всіма показниками, окрім показників «Ендотоксини» та «Стерильність»; контроль якості при вивченні стабільності за всіма показниками)</i></p> <p>Енестія Бельджіум НВ, Бельгія Enestia Belgium NV, Belgium <i>(вторинне пакування)</i></p> <p>Самсунг Біоепіс НЛ Б.В., Нідерланди Samsung Bioepis NL B.V., Netherlands <i>(випуск серії)</i></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	<p>Рандомізоване, подвійне масковане, багатоцентрове клінічне дослідження фази III в паралельних групах для порівняння ефективності, безпеки, фармакокінетики та імуногенності між препаратом SB11* (пропонований біосиміляр ранібізумабу) та препаратом Луцентіс® у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією</p> <p>Код протоколу дослідження: SB11-G31-AMD Версія протоколу № 1 від 03.03.2017 р. з поправками від 01.09.2017 р. Номер EudraCT: 2017-000422-36</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 14.03.2018 р. по 09.12.2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка, Німеччина, Угорщина, Індія, Польща, Республіка Корея, Російська Федерація, Великобританія, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 704 пацієнти (скринінг до 1095 пацієнтів) Фактична: рандомізовано 705 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Доведення еквівалентності ефективності між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (ВМД).</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінка безпеки препарату SB11 з препаратом Луцентіс®. - Оцінка імуногенності препарату SB11 з препаратом Луцентіс®. - Оцінка системної експозиції препарату SB11 з препаратом Луцентіс® у пацієнтів, які брали участь в оцінці фармакокінетики (ФК).
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне масковане, багатоцентрове клінічне дослідження, яке проводиться в паралельних групах
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти повинні відповідати всім наступним критеріям, щоб мати право на участь у дослідженні:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Вік ≥ 50 років на етапі Скринінгу. 2. Вперше діагностована активна* субфовеальна хоріоїдальна неоваскуляризація (ХНВ), що виникла внаслідок вікової макулярної дегенерації (ВМД) у досліджуваному оці. <p>* Активна ХНВ означає наявність ексудації і накопичення інтра- та субретинальної рідини, що підтверджувалося висновком центру інтерпретації на етапі Скринінгу.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Площа ХНВ повинна складати ≥ 50 % від загальної площі ураження в досліджуваному оці (що підтверджувалося висновком центру інтерпретації на етапі Скринінгу). 4. Загальна площа ураження $\leq 9,0$ діаметрів диска зорового нерва (включаючи крововиливи, рубці та неоваскуляризацію) в досліджуваному оці (що підтверджувалося висновком центру інтерпретації на етапі Скринінгу).

	<p>5. Максимально скоригована гострота зору (МСТЗ) від 20/40 до 20/200 в досліджуваному оці (≤ 73 та ≥ 34 літери) за першою серією діаграм дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії або діаграмами серії 2702 на етапі Скринінгу та на тижні 0 (день 1) перед рандомізацією.</p> <p>6. Жінки не здатні до дітонародження (наприклад, яким провели стерилізацію та у яких настав період постменопаузи [визначається як відсутність менструації протягом 12 місяців без альтернативної медичної причини до моменту Скринінгу]), АБО жінки, які здатні до дітонародження, або чоловіки зі своїми партнерами (відповідно чоловіки або жінки), які погоджувалися використовувати принаймні 2 належних методи контрацепції, при якому частота невдач становить $< 1\%$ на рік (наприклад, постійне використання перорального, ін'єкційного, інтравагінального, трансдермального або імплантованого гормонального контрацептиву, встановлення внутрішньоматкової спіралі або внутрішньоматкової гормональної системи, двостороння оклюзія труб, вазектомований партнер, використання фізичного бар'єрного методу та утримання від статевих стосунків) з моменту скринінгу до 3-х місяців після останнього введення досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ).</p> <p>7. Форма інформованої згоди підписана перед проведенням будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням (якщо пацієнт був сліпим або безграмотним, під час усього обговорення інформованої згоди був присутній неупереджений свідок).</p> <p>8. Готовність та здатність здійснювати всі заплановані візити та оцінки.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Назва лікарського засобу:</i> SB11 <i>Спосіб застосування:</i> 0,5 мг у вигляді інтравітреальної ін'єкції кожні 4 тижні до тижня 48 <i>Сила дії:</i> 0,5 мг <i>МНН:</i> ранібіумаб</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Назва лікарського засобу:</i> Луцентіс®* <i>Спосіб застосування:</i> 0,5 мг у вигляді інтравітреальної ін'єкції кожні 4 тижні до тижня 48 <i>Сила дії:</i> 0,5 мг <i>МНН:</i> ранібіумаб * Луцентіс®, зареєстрований в США</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><i>Первинні кінцеві точки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - зміна МСТЗ на тижні 8 у порівнянні з початковим рівнем (для Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA), США, Міністерства безпеки харчових продуктів та лікарських засобів (MFDS), Республіка Корея та інших регуляторних органів); - зміна товщини в центральній ділянці сітківки (ТЦДС) на тижні 4 у порівнянні з початковим рівнем (на основі оцінки центру інтерпретації) (для Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) та інших

	<p>регуляторних органів).</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - зміна МСГЗ у порівнянні з початковим рівнем з плином часу до тижня 24 та тижня 52; - частка пацієнтів, які втратили < 15 літер МСГЗ на тижні 24 та тижні 52 у порівнянні з початковим рівнем; - частка пацієнтів, що досягли покращення МСГЗ на ≥ 15 літер на тижні 24 та тижні 52 у порівнянні з початковим рівнем; - зміна ТЦДС та товщини центрального ураження сітківки (ТЦУС) на тижні 24 та тижні 52 у порівнянні з початковим рівнем (на основі оцінки центру інтерпретації); - зміна загального розміру ХНВ (площа ХНВ) на тижні 24 та тижні 52 у порівнянні з початковим рівнем (на основі оцінки центру інтерпретації); - частка пацієнтів з активним пропотіванням внаслідок ураження ХНВ на тижні 24 та тижні 52 (на основі оцінки центру інтерпретації). <p>Дослідницькі кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - частка пацієнтів без інтра- або субретинальної рідини на тижні 24 та тижні 52 (на основі оцінки центру інтерпретації); - зміна показників підшкал та сумарної оцінки в опитуванні NEI VFQ-25 на тижні 24 та тижні 52 у порівнянні з початковим рівнем.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Частота виникнення окулярних побічних явищ (ПЯ) або окулярних серйозних побічних явищ (СПЯ). - Частота виникнення неокулярних ПЯ або неокулярних СПЯ.
18. Статистичні методи	<p>Для оцінки ефективності:</p> <p>Для FDA, США, MFDS, Республіка Корея або інших регуляторних органів, хто висловився на користь гостроти зору (ГЗ), первинний аналіз ефективності був проведений для повної вибірки пацієнтів для аналізу (FAS) зі зміною МСГЗ на тижні 8 від початкового рівня з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA) з початковим показником МСГЗ в якості коваріати та регіоном (країною) і групою лікування в якості факторів. Еквівалентність у МСГЗ була визнана, якщо двобічний 90 % довірчий інтервал (ДІ) різниці в середній змінній МСГЗ методом найменших квадратів (LS) на тижні 8 від початкового рівня між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® знаходився в межах попередньо визначеної межі еквівалентності [- 3 літери, 3 літери].</p> <p>Для ЕМА або інших регуляторних органів, хто висловився на користь анатомічного параметра, первинний аналіз ефективності проводився для вибірки пацієнтів, які виконали вимоги протоколу для ТЦДС (PPS-CST) зі зміною ТЦДС на тижні 4 від початкового рівня з використанням моделі ANCOVA з початковим показником ТЦДС в якості</p>

коваріати та регіоном (країною) і групою лікування в якості факторів. Еквівалентність у ТЦДС була визнана, якщо двобічний 95 % ДІ різниці в середній змінній ТЦДС методом найменших квадратів (LS) на тижні 4 від початкового рівня між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® знаходився в межах попередньо встановленої межі еквівалентності [- 36 мкм, 36 мкм].

Для первинного аналізу ефективності за допомогою FAS для МСГЗ були враховані відсутні дані для пацієнтів, які вибули з дослідження до моменту первинного аналізу. Для компонентів МСГЗ відсутня літера була розрахована методом множинної підстановки даних (MI) з припущенням монотонного пропущеного шаблону та методом регресії. Для первинного аналізу за допомогою PPS-CST для ТЦДС відсутні дані не враховувалися. Для аналізу чутливості був проведений аналіз наявних випадків та попередній аналіз останнього спостереження. Усі інші вимірювання ефективності були описово узагальнені за групами лікування та відвідування.

Для оцінки безпеки:

Усі зазначені терміни для ПЯ (окулярних і неокулярних) були кодовані за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 20.1). ПЯ, включаючи окулярні ПЯ в досліджуваному оці і/або другому оці, а також неокулярні ПЯ, були описово узагальнені за групами лікування.

Зміни життєво важливих показників та клінічних лабораторних даних були описово узагальнені за групами лікування та відвідування. Інші змінні безпеки були аналогічним чином узагальнені та перераховані.

Для оцінки фармакокінетики:

Концентрації в сироватці крові до і після введення дози були описово узагальнені за групами лікування та відвідування. Якщо в друге око вводили препарат Луцентіс® внаслідок ВМД протягом періоду дослідження після рандомізації, концентрації в сироватці крові, виміряні після лікування другого ока, були перераховані, але виключені із зведеної статистики. Аналогічним чином, концентрації в сироватці крові після введення дози, зібрані за межами допустимого вікна відбору проб, були перераховані, але виключені із зведеної статистики.

Концентрації в сироватці крові до і після введення дози були описово узагальнені під час кожного запланованого часу відбору проб для кожної групи лікування із використанням кількості пацієнтів (n), середнього арифметичного, стандартного відхилення (SD), коефіцієнта варіації (CV %), середнього геометричного, геометричного SD, геометричного CV %, медіани, мінімуму та максимуму. Концентрації нижче межі кількісного визначення були встановлені рівними нулю для розрахунку описової статистики, за винятком середнього геометричного, геометричного SD і геометричного CV %, для яких вони були виключені.

	<p><i>Для оцінки імуногенності:</i> Кількість та відсоток пацієнтів з результатами утворення антитіл до лікарського засобу (ADA) та нейтралізуючих антитіл (NAb) (тобто позитивними, негативними та непереконливими) були представлені залежно від групи лікування та відвідування.</p> <p><i>Для оцінки згідно з опитуванням Національного офтальмологічного інституту (NEI VFQ-25):</i> Показники підшкал (загальний стан здоров'я; загальний зір; біль в оці; зір на близькій відстані; зір на далекій відстані; соціальне функціонування, пов'язане із зором; психологічне здоров'я, пов'язане із зором; рольове функціонування, пов'язане із зором; залежність від зору; водіння; кольоровідчуття та периферичний зір) та сумарна оцінка, яка представляє загальні зорові функції, були розраховані, а зміна від початкового рівня була узагальнена за групами лікування та відвідування для FAS. Показники підшкал та сумарна оцінка в опитуванні NEI VFQ-25 були узагальнені без пацієнтів, яким вводили препарат Луцентіс® в друге око внаслідок ВМД протягом періоду дослідження після рандомізації.</p> <p><i>Для розрахунку розміру вибірки:</i> Для розрахунку межі еквівалентності для МСГЗ, припускаючи 5 % втрат серед рандомізованих пацієнтів через 8 тижнів, розмір вибірки з 352 пацієнтів на групу лікування (загальний розмір вибірки 704) дав би 334 пацієнти, які б завершили лікування в кожній групі лікування через 8 тижнів, що, за оцінками, дасть 80 % потужності дослідження для виявлення еквівалентності в межах попередньо встановленої межі [-3 літери, 3 літери]. Для розрахунку межі еквівалентності для ТЦДС, припускаючи 10 % втрату від FAS, розмір вибірки з 323 пацієнтів на групу лікування (загальний розмір вибірки 646) дасть 80 % потужність дослідження для виявлення еквівалентності в межах попередньо встановленої межі [-36 мкм, 36 мкм]. Таким чином, в цілому розмір вибірки в 704 пацієнти забезпечив достатню потужність дослідження для виявлення еквівалентності між групами лікування в обох випадках.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Серед 705 пацієнтів, які взяли участь в рандомізації, середній вік становив 74,1 року (діапазон: 51-96 років), більшість пацієнтів були європеїдної раси (84,7 %). У дослідженні брало участь дещо більше жінок (57,2 %) у порівнянні з чоловіками (42,8 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Еквівалентність лікування була досягнута між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® на підставі зміни ТЦДС на тижні 4 у порівнянні з початковим рівнем, про що свідчить 95 % довірчий інтервал (ДІ) скоригованої різниці в лікуванні препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® [- 19,446 мкм, 2,747 мкм], що повністю знаходилося в межах</p>

	<p>попередньо встановленої межі еквівалентності [-36 мкм, 36 мкм]. Аналогічні результати були отримані для ТЦДС у FAS з використанням доступного випадку, методу підстановки даних: MI-MAR і MIMNAR, які підтверджують надійність доказів, що підтверджують терапевтичну еквівалентність.</p> <p>Еквівалентність лікування була досягнута між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® на підставі зміни МСГЗ на тижні 8 у порівнянні з початковим рівнем, про що свідчить 90 % ДІ скоригованої різниці в лікуванні препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® [- 1,827 літери, 0,219 літери], що повністю знаходилося в межах попередньо встановленої межі еквівалентності [- 3 літери, 3 літери]. Аналогічні результати були отримані для МСГЗ в PPS-МСГЗ і в FAS з використанням доступного випадку, методу підстановки даних: LOCF і MI-MNAR, які підтверджують надійність доказів, що підтверджують терапевтичну еквівалентність.</p> <p>Спостережувані результати для усіх вторинних кінцевих точок ефективності незмінно підтверджували еквівалентність між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс®. Зміна МСГЗ у порівнянні з початковим рівнем на тижні 24 склала 8,52 літер для препарату SB11 та 9,33 літер для препарату Луцентіс®, а на тижні 52 - 9,79 літер для препарату SB11 та 10,41 літер для препарату Луцентіс® та були порівнянними між двома групами лікування. Частка пацієнтів, що втратили < 15 літер і досягли покращення на ≥ 15 літер або більше у порівнянні з початковим рівнем, також були порівнянними між двома групами лікування. Усі анатомічні вторинні кінцеві точки ефективності підтверджували еквівалентність між групами лікування, тобто зміну ТЦДС, ТЦУС і розміру ХНВ від початкового рівня та були порівнянними між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® на тижні 24 та тижні 52. Порівнянна частка пацієнтів мала активне пропотівання ХНВ у групах лікування препаратом SB11 та препаратом Луцентіс®. Дослідницькі кінцеві точки, що стосувалися частки пацієнтів без інтра- або субретинальної рідини та оцінки в опитуванні NEI VFQ-25 з часом збільшувалися і були порівнянними між групами лікування препаратом SB11 та препаратом Луцентіс®.</p> <p>Таким чином, результати ефективності добре продемонстрували біоеквівалентність між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс®.</p>
21. Результати безпеки	<p>Частота випадків побічних реакцій (ПР) була порівнянна між двома групами лікування. Більшість ПР були легкими або помірними. Більшість окулярних ПЯ в досліджуваному оці були помірними за інтенсивністю і не були пов'язані з ДЛЗ. Загалом 104 (14,8 %) пацієнти зазнали 136 СПЯ під час дослідження, включаючи 6 СПЯ з летальним наслідком. Частота СПЯ була порівнянна у групі лікування препаратом SB11 та препаратом Луцентіс®.</p> <p><i>ПР, що призвели до летальних наслідків:</i> Загалом, 6 (0,9 %) пацієнтів померли під час дослідження:</p>

	<p>2 (0,6 %) пацієнти із групи лікування препаратом SB11 з основною причиною смерті, зареєстрованою як хронічна обструктивна хвороба легень для 1 та невідомою для 2 (іншого) (0,3 %) пацієнтів; та 4 (1,1 %) пацієнти з групи лікування препаратом Луцентіс® з первинною причиною смерті, про яку повідомлялося як інфекція для 1 та пневмонія для 2 (іншого) (0,3 %) пацієнтів та невідомою для 2 (0,6 %) пацієнтів.</p> <p><i>ПР, що призвели до припинення застосування ДЛЗ:</i> Загалом, 14 (2,0 %) пацієнтів (SB11: 9 [2,6 %]; Луцентіс®: 5 [1,4 %] пацієнтів) мали ПР, що призвели до припинення застосування ДЛЗ. 11 (1,6 %) пацієнтів (SB11: 7 [2,0 %]; Луцентіс®: 4 [1,1 %] пацієнти) мали окулярні ПЯ в досліджуваному оці та 3 (0,4 %) пацієнти (SB11: 2 [0,6 %]; Луцентіс®: 1 [0,3 %] пацієнт) мали неокулярні ПЯ, які призвели до припинення застосування ДЛЗ. Найбільш частими ПЯ, що призвели до припинення застосування ДЛЗ на рівні переважного терміну (ПТ), були кровотеча в сітківці ока та наявність субретинальної рідини (по 2 [0,3 %] пацієнти). Про всі інші явища повідомляли по 1 (0,1 %) пацієнту.</p> <p>Загалом, профіль безпеки ще раз підтверджує біоеквівалентність препарату SB11 та препарату Луцентіс®. Дані з безпеки не викликають нових побоювань щодо безпеки або сигналів безпеки при лікуванні препаратом SB11, що вводиться шляхом інтравітреальної ін'єкції. Загалом вважається, що безпека препарату SB11 для запропонованого показання є задовільною та відповідає відомому профілю безпеки препарату Луцентіс® для затвердженого показання.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Терапевтична еквівалентність була продемонстрована між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® на підставі зміни ТЦДС на тижні 4 у порівнянні з початковим рівнем та зміни МСГЗ на тижні 8 у порівнянні з початковим рівнем у даному дослідженні. Це підтверджується оцінкою вторинних параметрів ефективності.</p> <p>У даному дослідженні не було виявлено клінічно значущих відмінностей у профілі ПЯ, лабораторних дослідженнях або життєво важливих показниках між видами лікування, що оцінювалися. Результати вимірювань внутрішньоочного тиску (ВОТ), дослідження за допомогою щільної лампи та непрямой офтальмоскопії показали порівнянні результати між двома групами лікування.</p> <p>Середні арифметичні концентрації були порівнянні між двома групами лікування до тижня 52 з урахуванням спостережуваної варіабельності і планок похибок, що перекриваються.</p> <p>Частота випадків утворення антитіл до лікарського засобу та нейтралізуючих антитіл була порівнянна між групами лікування препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® за всіма часовими точками до тижня 52 та загалом.</p>

	Таким чином, біоеквівалентність між препаратом SB11 та препаратом Луцентіс® була доведена на основі ефективності, безпеки, ФК та імуногенності.
--	--

* SB11 – кодова назва АМЕЛІВУ

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

