

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	КСОЛАР XOLAIR®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати

2. Фармакологія:	Оцінка механізму дії
1) первинна фармакодинаміка	<p>Для оцінки механізму дії цього анти-IgE моноклонального антитіла було проведено групу досліджень <i>in vitro</i>. Дослідження зв'язування <i>in vitro</i> показали, що спорідненість омаліумабу до IgE макак довгохвостих становила 0,19 нМ. Оскільки лише IgE приматів зв'язується з омаліумабом, інші стандартні види, такі як щур, миша чи собака не мають бути реактивними.</p> <p>Дослідження <i>in vitro</i> щодо фармакодинамічних ефектів омаліумабу показали, що омаліумаб конкурує з FcεRI-рецептором для зв'язування IgE. Kd омаліумабу для IgE людини варіював між 0,02 та 7,7 нМ залежно від використовуваного аналізу. Диспропорція відображає складність омаліумабу: взаємодія IgE, зумовлена двовалентною природою обох молекул. Омаліумаб здатний захоплювати IgE з поверхні клітин клітинної лінії. Вивільнення гістаміну шляхом перехресного зв'язування IgE з рецепторами не було виявлено ні в базофільній клітинній лінії, ні в цільній крові здорових донорів після додавання омаліумабу. Скорочення та вивільнення гістаміну зразками тканин, тобто легеньми, зменшилось за рахунок додавання омаліумабу в тест-систему. На підставі цих даних омаліумаб не активував каскад комплементу.</p> <p>За винятком досліджень реактивності шкірних тестів у макак довгохвостих, чутливих до амброзії, не використовувались ніякі інші моделі захворювань у тварин. На момент проведення досліджень не були доступні добре вивчені моделі захворювання приматів на астму. Моделі захворювання на астму серед гризунів не розглядались через видову специфічність омаліумабу та через те що не було відповідного не-анафілактогенного сурогату антитіла, доступного для оцінки на моделях гризунів. Крім того, механізми експресії FcεRI для людей та гризунів дуже різні, що ускладнює порівняння.</p>

	Враховуючи клінічний досвід Ксолар, є недоцільним намагатися розробити будь-які нові моделі тварин на цьому етапі.
2) вторинна фармакодинаміка	Омалізумаб призначений для зменшення кількості вільних IgE, доступних для взаємодії з ефекторними клітинами тим самим послаблюючи подальші алергічні реакції у хворих на atopічний стан. Омалізумаб утворює комплекси обмеженого розміру з IgE (переважно ~490 кД), таким чином знижуючи рівень вільних IgE. Омалізумаб перериває алергічний каскад шляхом: 1) утворення комплексів з IgE та запобігання з'єднання його з ефекторними клітинами, 2) сприяння розвантаженню тучних клітин і базофілів, захоплюючи IgE коли він дисоціює від рецептору 3) зменшення експресії FcεRI завдяки зменшенню рівнів вільного IgE.
3) фармакологія безпеки	Параметри безпеки контролювались через рівні проміжки часу у 4-тижневих та 6-місячних дослідженнях токсикології на макаках. Ці параметри включали такі життєво важливі функції, як артеріальний тиск, електрокардіограма, частота серцевих скорочень та частота дихання. Не було виявлено жодних ефектів, пов'язаних з прийомом лікарського засобу, у жодній з кінцевих точок дослідження. Окремих фармакологічних досліджень безпеки омалізумабу не проводилось.
4) фармакодинамічні взаємодії	Фармакодинамічних досліджень взаємодії лікарських засобів не проводилось, хоча омалізумаб призначений для прийому пацієнтам у поєднанні з різними іншими лікарськими засобами. Беручи до уваги клінічний досвід застосування Ксолар, це допускається.
3. Фармакокінетика:	
У цьому розділі наведено огляд досліджень абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Методики, розроблені для кількісного визначення омалізумабу, вільного та загального IgE та анти-омалізумаб антитіл, були переважно з використанням імуноферментного аналізу (ІФА), за винятком методики визначення вільного IgE, яка була з використанням методу флуоресцентної активованої цитометрії.
2) всмоктування	Омалізумаб повільно всмоктується з T <sub>max</sub> приблизно 5 днів. Середня біодоступність після підшкірного введення становила 62%. Не визначено чи відрізняється біодоступність омалізумабу залежно від місця ін'єкції. Дані дослідження в основному (99%) надходять від введення у плече. Тому омалізумаб слід вводити підшкірно в дельтоподібну область руки. Тільки у випадку, якщо це неможливо, може бути рекомендовано стегно як альтернативне місце ін'єкції.
3) розподіл	Обсяги розподілу (V <sub>d</sub> /F = 78 ± 32 мл/кг) були близькі або трохи більші за обсяг сироватки і були типовими для тих, що спостерігаються при великих макромолекулах.

4) метаболізм	Метаболізм омалізумабу визначається його структурою IgG1 та специфічним зв'язуванням з IgE. Печінка є одним з місць виведення IgG, включаючи деградацію в ретикуло-ендотеліальній системі печінки і ендотеліальних клітинах. Вважається, що комплекси омалізумаб: IgE очищаються завдяки взаємодії з Fc-gamma-Rs зі швидкістю, яка, як правило, швидша, ніж кліренс IgG. Відносний кліренс вільного омалізумабу, вільного IgE, та комплексів узагальнено як: кліренс вільного IgE >> омалізумаб:кліренс IgE > кліренс омалізумабу.
5) виведення	Омалізумаб, як видається, виводиться одним швидким шляхом у вигляді комплексу IgE та за допомогою більш повільного виведення через печінку у вигляді вільного омалізумабу. При терапевтичних дозах, концентрація омалізумабу в крові становить помітно вище, ніж концентрації IgE. Таким чином, повільний шлях значно домінував при терапевтичних дозах, але швидший шлях відіграє більшу роль при субтерапевтичних дозах.  Виведення омалізумабу залежить від дози. Кліренс омалізумабу низький (близько 0,181 л/добу), а період напіввиведення довгий; близько 35-40 днів або навіть довше. Коефіцієнт часткового накопичення від 112-го до 336-го дня становив 1,1-1,4.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Жодних досліджень фармакокінетичної взаємодії не проводилось. Це допускається, оскільки, як зазначено в короткій характеристиці лікарського засобу: ферменти цитохрому P450, насоси для відтоку та механізми зв'язування білків не задіяні у кліренсі омалізумабу; таким чином, існує невелика ймовірність взаємодії лікарських засобів. Дослідження взаємодії Ксолару з вакцинами не проводилось.  До короткої характеристики лікарського засобу було включено попередження про відсутність знань щодо можливої взаємодії зі специфічною імунотерапією (гіпосенсибілізацією).
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ніяких додаткових досліджень даного типу не проводилось
4. Токсикологія: Загальна оцінка токсичності	
1) токсичність у разі одноразового введення	Жодних доказів токсичності не спостерігалось після одноразового внутрішньовенного введення до 100 мг/кг (мишам) та після одноразового внутрішньовенного та підшкірного введення до 50 мг/кг (макакам). Їзські дози являли собою максимально можливі, що можна було ввести у вигляді одноразового внутрішньовенного болюсу омалізумабу у концентрації 5 мг/мл.
2) токсичність у разі повторних введень	Було проведено два основних дослідження токсичності у разі повторних введень на макаках довгохвостих: 4-тижневе дослідження (внутрішньовенне введення/підшкірне введення) з 4-тижневим періодом відновлення, введення тричі на тиждень в межах 0,1-5,0 мг/кг та 6-місячне дослідження (внутрішньовенне введення/підшкірне введення) з 8-тижневим

періодом відновлення, введення тричі на тиждень в межах 0,1-5,0 мг/кг. Мишам щотижня вводили болюсно ін'єкції до 50 мг/кг омалізумабу протягом 4 тижнів з 4-тижневим періодом відновлення. Омалізумаб не впливав на стандартні токсикологічні показники після багаторазового введення макакам довгохвостим або мишам. Незважаючи на наявність комплексів омалізумаб:IgE у дослідженнях на макаках довгохвостих, не було ознак захворювання, опосередкованого імунним комплексом.

Неповнолітні (від 8 до 10 місяців) макаки довгохвості отримували підшкірно дози 50 або 250 мг/кг омалізумабу щотижня протягом 26 тижнів. Зворотність будь-яких токсичних ефектів оцінювали протягом 26-тижневого періоду відновлення. Ефектів, пов'язаних з омалізумабом, не спостерігалось, за винятком тромбоцитопенії та змін, вторинних до тромбоцитопенії. Тромбоцитопенія з'явилася при концентраціях омалізумабу в сироватці крові, які були в 1,7–16,7 разів вищими за виявлені концентрації для пацієнтів III-ї фази випробувань. Гістопатологічна оцінка виявила крововиливи в підшкірній клітковині в місці ін'єкції, в сім'яних пухирцях, в слизовій оболонці шлунка, або в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки у кількох тварин у групах із низькими та/або високими дозами. Не дивлячись на механістичність *in vivo/vitro* досліджень, що було проведено заявником, механізм взаємодії омалізумаб-тромбоцити та епітоп, відповідальний за взаємодію, залишаються невідомими. У клінічних випробуваннях у кількох пацієнтів кількість тромбоцитів була нижчою за межу нормальних коливань. Отже, навіть якщо характер важкого та залежного від дози зменшення тромбоцитів, який спостерігається у приматів, не був виявлений у людей, спостереження за тромбоцитопенією згадується у розділі «4.8 Небажані ефекти» та «5.3 Доклінічні розділи» даних про безпеку короткої характеристики лікарського засобу.

Індукцію антитіл до омалізумабу неможливо вивчити у більшості зразків сироватки від макака довгохвостих, що отримували омалізумаб, оскільки аналітичні системи, що виявляють анти-омалізумаб-антитіла, були дуже сприйнятливі до порушень або наявності омалізумабу в самій сироватці та/або комплексу омалізумаб:IgE. Деякі сироватки макак, які можна було оцінити, дали позитивні результати. Ймовірно, що фактична відповідь антитіл на омалізумаб у макак була недооцінена. Заявнику було запропоновано розробити методику контролю, яку можна було б використовувати у присутності високих титрів IgE для вивчення індукції анти-омалізумаб-антитіл. Потім така методика була розроблена. У цій методиці попередня обробка зразків сироватки кислим тіоціанатом калію, який вибірково агрегує IgE, усуває втручання IgE. На основі даних токсикологічних досліджень на макаках, встановлено що анти-омалізумаб-антитіла не впливали на фармакокінетику омалізумабу (за винятком однієї неповнолітньої макаки), не мали нейтралізуючої активності та не викликали будь-якої токсичності.

У 60-денному повторному інгаляційному дослідженні з використанням аерозолізованого рідкого омалізумабу щоденна 12-хвилинна експозиція приблизно 400 мкг омалізумабу добре переносилася. Однак омалізумаб був високо імуногенним, 30 з 31 макаки могли бути протестовані на антитіла, і всі вони були позитивними. Ці висновки вказують на появу антитіл до омалізумабу також після інгаляційного введення.

3) генотоксичність: in vitro	Стандартний тест Еймса був негативним. Повна перевірка генотоксичності та оцінка канцерогенності для омалізумабу не проводились через відсутність відповідного виду, що підходить для таких досліджень.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дослідження in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) не проводились.
4) канцерогенність:	Жодне дослідження канцерогенності з омалізумабом не проводилось, оскільки омалізумаб не зв'язує IgE гризунів.
довгострокові дослідження	Дослідження канцерогенності не проводились. Згідно з документом (ICH S9 2009), ці дослідження не вимагаються щодо протипухлинних препаратів, призначених для пацієнтів із прогресуючим раком.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження канцерогенності не проводились. Згідно з документом (ICH S9 2009), ці дослідження не вимагаються щодо протипухлинних препаратів, призначених для пацієнтів із прогресуючим раком.
додаткові дослідження	Дослідження канцерогенності не проводились. Згідно з документом (ICH S9 2009), ці дослідження не вимагаються щодо протипухлинних препаратів, призначених для пацієнтів із прогресуючим раком.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Чоловічу та жіночу фертильність, ембріотоксичність/тератогенний вплив та пізній гестаційний/проникнення через фетоплацентарний бар'єр вивчали на макаках довгохвостих, оскільки омалізумаб не зв'язувався з IgE гризунів/кроликів, а неанафілактогенне анти-мишаче сурогатне антитіло IgE Mab було недоступне.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Введення омалізумабу у дозах 0, 3, 15 та 75 мг/кг один раз на тиждень протягом 6 тижнів (щоб охопити період сперматогенезу) не викликало репродуктивної токсичності у самців. Такі самі дози вводили самкам протягом 13 тижнів (три менструальні цикли) перед спаровуванням, протягом періоду спаровування (максимум два менструальних цикли) та під час вагітності на ранніх термінах (до 25 дня вагітності). Омалізумаб не викликав репродуктивної токсичності у самок макак довгохвостих.  Введення омалізумабу вагітним макакам під час органогенезу (гестаційні дні з 20 по 50) у дозах 0, 3, 15 та 75 мг/кг один раз на день у дні 20-22, а потім один раз на тиждень до 50-го дня не викликало токсичності для матері та ембріотоксичності або тератогенності.
ембріотоксичність	Для оцінки ефекту омалізумабу на пізній гестації та оцінки проникнення через плацентарний бар'єр та виділення у грудне молоко омалізумаб у дозі 75 мг/кг вводили підшкірно двом групам макак (групі кесаревого розтину та групі природних пологів). Омалізумаб вводили один раз на день у 120-й, 121-й та 122-й дні гестації як навантажувальну дозу та один раз на тиждень до 150-го дня гестації для групи кесаревого розтину або через 28 днів після

	пологів для групи природних пологів. Не було доказів пізньої гестаційної токсичності для матері та нащадків. Однак подальше дозування та оцінка потомства, наприклад щодо імунотоксичності не проводились.
пренатальна і постнатальна токсичність	Рівні омалізумабу, що можуть бути виміряні, спостерігали в навколоплідних водах (~ 3,3% від рівня сироватки у матері), молоці (~ 0,154%), а також у сироватці плода (~ 33%) та сироватці новонароджених (~ 33%). Оскільки у неповнолітніх приматів був підвищений ризик тромбоцитопенії, доречне обмежувальне формулювання у розділі «4.6 Вагітності та годування груддю» короткої характеристики лікарського засобу.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Омалізумаб вводили один раз на день у 120-й, 121-й та 122-й дні гестації як навантажувальну дозу та один раз на тиждень до 150-го дня гестації для групи кесаревого розтину або через 28 днів після пологів для групи природних пологів. Не було доказів пізньої гестаційної токсичності для матері та нащадків. Однак подальше дозування та оцінка потомства, наприклад щодо імунотоксичності не проводились.
6) місцева переносимість	Дослідження місцевої переносимості у кроликів не показали місцевої токсичності.
7) додаткові дослідження токсичності:	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
антигенність (утворення антитіл)	У 60-денному повторному інгаляційному дослідженні з використанням аерозолізованого рідкого омалізумабу щоденна 12-хвилинна експозиція приблизно 400 мкг омалізумабу добре переносилася. Однак омалізумаб був високо імуногенним, 30 з 31 макаки могли бути протестовані на антитіла, і всі вони були позитивними. Ці висновки вказують на появу антитіл до омалізумабу також після інгаляційного введення.
імунотоксичність	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
дослідження механізмів дії	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
лікарська залежність	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
токсичність метаболітів	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
токсичність домішок	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.
інше	Заявник не проводив ніяких додаткових досліджень даного типу.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Безпека омалізумабу вивчалася на маках довгохвостих ( <i>Сynomolgus monkeys</i> ), оскільки омалізумаб зв'язується зі схожою спорідненістю з людськими IgE та IgE макаки довгохвості. Хронічне введення омалізумабу добре переносилось приматами, за виключенням дозозалежного та пов'язаного з віком зменшення тромбоцитів у крові, з більшою чутливістю для неповнолітніх тварин. Концентрація в сироватці крові, що необхідна для досягнення зниження рівня тромбоцитів на 50% від вихідного рівня у дорослих маках довгохвостих, була приблизно в 4-20 разів вище, ніж максимальні клінічні концентрації у сироватці крові, що передбачались.
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження омалізумабу у пацієнтів з хронічним риносинуситом з назальними поліпами (POLYP 1). GA39855. NCT03280550.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з Листопада 2017 по Березень 2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	138
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягає у визначенні ефективності та безпеки омалізумабу у порівнянні з плацебо у дорослих учасників із хронічним риносинуситом з назальними поліпами (ХРСзНП), які мали неадекватну реакцію на стандартне лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам



	<p>Маскування: квадратичне (учасник, доглядач, дослідник, обробник результатів)</p> <p>Основна мета: лікування</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здатність дотримуватися протоколу дослідження, на думку дослідника.</p> <p>Показник назальних поліпів (NPS) <math>\geq 5</math>, з одностороннім показником <math>\geq 2</math> для кожної ніздрі, при скринінгу (день -35) та в день -7.</p> <p>Опитування з 22 питань щодо сино-назальних проявів (SNOT-22) <math>\geq 20</math> при скринінгу (день -35) та при рандомізації (день 1).</p> <p>Лікування щонайменше назальним мометазоном 200 мкг на день або еквівалентним добовим введенням назального кортикостероїду (НК) протягом принаймні 4 тижнів перед скринінгом (день -35).</p> <p>Лікування назальним мометазоном по 200 мкг двічі на день (ДНД) (або один раз на день [ОД] при непереносимості до двох разів на день) протягом початкового періоду із коефіцієнтом прихильності не менше 70%.</p> <p>Наявність закладеності носа з рівнем закладеності носа (РЗН) <math>\geq 2</math> (відкриття за 1 тиждень) на день -35 та середнє значення денного РЗН за 7 днів до рандомізації <math>&gt; 1</math> з принаймні одним із наступних симптомів до скринінгу: виділення з носа та / або зменшення або втрата нюху.</p> <p>Готовність приймати всі фонові ліки регулярно на час лікування та періодів спостереження.</p> <p>Бажання та можливість використовувати електронний пристрій для введення інформації, пов'язаної з дослідженням.</p> <p>Демонстрація принаймні 70% дотримання щоденної оцінки симптомів eDiary протягом періоду запуску, з повністю заповненими записами щонайменше за 4 дні тижня до рандомізації.</p> <p>Для жінок дітородного віку: згода утримуватися від гетеросексуальних контактів або використовувати прийнятні методи контрацепції протягом періоду лікування та протягом 60 днів після останньої дози досліджуваного препарату.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Омалізумаб (Ксолар)</p> <p>Підшкірні ін'єкції омалізумабу кожні 2 тижні або кожні 4 тижні. Доза омалізумабу (від 75 мг до 600 мг) та частота дозування (кожні 2 чи кожні 4 тижні) визначалась за загальним рівнем IgE у сироватці крові та вагою, використовуючи таблицю дозування лікарського засобу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Підшкірні ін'єкції плацебо кожні 2 тижні або кожні 4 тижні. Доза плацебо та частота дозування (кожні 2 чи кожні 4 тижні) визначалась за загальним рівнем IgE у сироватці крові та вагою, використовуючи таблицю дозування лікарського засобу.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.</p>

16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності даного дослідження не публікуються.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки даного дослідження не публікуються.
18. Статистичні методи	Статистичні методи даного дослідження не публікуються.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік від 18 років до 75 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні.
20. Результати ефективності	Результати ефективності двох основних досліджень GA39688 та GA39855 продемонстрували, що схема дозування омалізумабу на основі рівня IgE та ваги, забезпечувала статистично значуще та клінічно відповідне поліпшення показника назальних поліпів (ПНП) та показника закладеності носа (ПЗН) на 24 тижні у порівнянні з плацебо у дорослих пацієнтів з важкою формою хронічного риносинуситу з назальними поліпами (ХРСзНП) з неадекватною реакцією на лікування назальними кортикостероїдами.
21. Результати безпеки	Загальний профіль безпеки, як зафіксовано у двох основних клінічних дослідженнях, підтверджує відомий профіль безпеки препарату, а реакції на місці ін'єкції є єдиною очевидною відмінністю у порівнянні з плацебо. Кількість даних, тим не менше, занадто обмежена, щоб дозволити будь-яку оцінку виникнення / частоти більш рідкісних побічних реакцій. Таким чином, висновок про безпеку спирається головним чином на раніше відомі дані з безпеки омалізумабу у затверджених в той час показаннях.
22. Висновок (заключення)	Загальне співвідношення користь / ризик для лікарського засобу Ксолар для лікування дорослих (18 років і старше) з тяжкою формою хронічного риносинуситу з назальними поліпами (ХРСзНП) з неадекватною реакцією на лікування назальними кортикостероїдами, є позитивним.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів та 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**

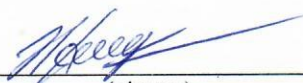
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмБХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження омалізумабу у пацієнтів з хронічним риносинуситом з назальними поліпами (POLYP 2). GA39855 NCT03280537
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з Листопада 2017 по Березень 2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	127
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягає у визначенні ефективності та безпеки омалізумабу у порівнянні з плацебо у дорослих учасників із хронічним риносинуситом з назальними поліпами (ХРСзНП), які мали неадекватну реакцію на стандартне лікування.

11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: квадратичне (учасник, доглядач, дослідник, обробник результатів) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	<p>Здатність дотримуватися протоколу дослідження, на думку дослідника.</p> <p>Показник назальних поліпів (NPS) <math>\geq 5</math>, з одностороннім показником <math>\geq 2</math> для кожної ніздрі, при скринінгу (день -35) та в день -7.</p> <p>Опитування з 22 питань щодо сино-назальних проявів (SNOT-22) <math>\geq 20</math> при скринінгу (день -35) та при рандомізації (день 1).</p> <p>Лікування щонайменше назальним мометазоном 200 мкг на день або еквівалентним добовим введенням назального кортикостероїду (НК) протягом принаймні 4 тижнів перед скринінгом (день -35).</p> <p>Лікування назальним мометазоном по 200 мкг двічі на день (ДНД) (або один раз на день [ОД] при непереносимості до двох разів на день) протягом початкового періоду із коефіцієнтом прихильності не менше 70%.</p> <p>Наявність закладеності носа з рівнем закладеності носа (РЗН) <math>\geq 2</math> (відкриття за 1 тиждень) на день -35 та середнє значення денного РЗН за 7 днів до рандомізації <math>&gt; 1</math> з принаймні одним із наступних симптомів до скринінгу: виділення з носа та / або зменшення або втрата нюху.</p> <p>Готовність приймати всі фонові ліки регулярно на час лікування та періодів спостереження.</p> <p>Бажання та можливість використовувати електронний пристрій для введення інформації, пов'язаної з дослідженням.</p> <p>Демонстрація принаймні 70% дотримання щоденної оцінки симптомів eDiary протягом періоду запуску, з повністю заповненими записами щонайменше за 4 дні тижня до рандомізації.</p> <p>Для жінок дітородного віку: згода утримуватися від гетеросексуальних контактів або використовувати прийнятні методи контрацепції протягом періоду лікування та протягом 60 днів після останньої дози досліджуваного препарату.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб (Ксолар) Підшкірні ін'єкції омалізумабу кожні 2 тижні або кожні 4 тижні. Доза омалізумабу (від 75 мг до 600 мг) та частота дозування (кожні 2 чи кожні 4 тижні) визначалась за загальним рівнем IgE у сироватці крові та вагою, використовуючи таблицю дозування лікарського засобу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Підшкірні ін'єкції плацебо кожні 2 тижні або кожні 4 тижні. Доза плацебо та частота дозування (кожні 2 чи кожні 4 тижні) визначалась за загальним рівнем IgE у сироватці крові та вагою, використовуючи таблицю дозування лікарського засобу.

15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності даного дослідження не публікуються.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки даного дослідження не публікуються.
18. Статистичні методи	Статистичні методи даного дослідження не публікуються.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік від 18 років до 75 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні.
20. Результати ефективності	Результати ефективності двох основних досліджень GA39688 та GA39855 продемонстрували, що схема дозування омалізумабу на основі рівня IgE та ваги, забезпечувала статистично значуще та клінічно відповідне поліпшення показника назальних поліпів (ПНП) та показника закладеності носа (ПЗН) на 24 тижні у порівнянні з плацебо у дорослих пацієнтів з важкою формою хронічного риносинуситу з назальними поліпами (ХРСзНП) з неадекватною реакцією на лікування назальними кортикостероїдами.
21. Результати безпеки	Загальний профіль безпеки, як зафіксовано у двох основних клінічних дослідженнях, підтверджує відомий профіль безпеки препарату, а реакції на місці ін'єкції є єдиною очевидною відмінністю у порівнянні з плацебо. Кількість даних, тим не менше, занадто обмежена, щоб дозволити будь-яку оцінку виникнення / частоти більш рідкісних побічних реакцій. Таким чином, висновок про безпеку спирається головним чином на раніше відомі дані з безпеки омалізумабу у затверджених в той час показаннях.
22. Висновок (заключення)	Загальне співвідношення користь / ризик для лікарського засобу Ксолар для лікування дорослих (18 років і старше) з тяжкою формою хронічного риносинуситу з назальними поліпами (ХРСзНП) з неадекватною реакцією на лікування назальними кортикостероїдами, є позитивним.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, відкрите дослідження для оцінки безпеки Ксолар у пацієнтів з персистуючою астмою середньої та важкої тяжкості, які вже лікувались іншими методами лікування (ALTO). Q2143g NCT00401596.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з Липня 2000 по Липень 2002
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Країни даного дослідження не публікуються.
9. Кількість досліджуваних	1899
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це було багатоцентрове, відкрите, рандомізоване, контрольоване випробування з безпеки на пацієнтах у віці 6-75 років з діагнозом середньої та важкої стійкої астми. Загалом 1899 випробовуваних було рандомізовано (2: 1) до групи активного лікування або контрольної групи. Після успішного завершення періоду скринінгу (~ 2 тижні) кожен суб'єкт вступив у 24-тижневе дослідження.

11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	<p>Задokumentований лікарем діагноз середня або важка форма персистоючої астми, що зазначено у рекомендаціях Національного інституту серця, легенів та крові (NHLBI) як FEV1&lt;80%, прогнозований для зросту, віку та статі, або FEV1&lt;80% анамнезі.</p> <p>Поточне лікування наступними лікарськими засобами: помірні дози будь-якого інгаляційного стероїдного препарату щодня протягом щонайменше 30 днів до скринінгу; та / або оральні стероїди у стабільній дозі щодня протягом щонайменше 30 днів до скринінгу; і в даний час щодня лікується щонайменше одним із наступних препаратів у стабільній дозі принаймні за 30 днів до скринінгу: β-адренергік тривалої дії (сальметерол), антагоніст лейкотрієнових рецепторів (LTRA), похідні ксантину або натрію кромоглікат.</p> <p>Рівень IgE у сироватці крові <math>\geq 30</math> МО/мл та <math>\leq 1300</math> МО/мл та вага тіла <math>\geq 20</math> кг та <math>\leq 150</math> кг та знаходження у визначених протоколом діапазонах таблиці лікування.</p> <p>Для жінок дітородного віку, згода використовувати прийнятні методи контрацепції протягом періоду лікування.</p> <p>Бажання брати повну участь протягом усього дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ксолар (Омалізумаб)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Під час даного дослідження не застосовувався препарат порівняння.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вік від 6 років до 75 років на момент відбору (візит 1 [тиждень -2]).</p> <p>Стать: будь яка.</p> <p>Включення здорових добровольців: ні.</p>

20. Результати ефективності	Результати ефективності даного дослідження не публікуються. Це може бути тому, що дослідження не виконано, кінцевий термін подання результатів не минув або це дослідження не є обов'язковим для подання результатів.
21. Результати безпеки	Було визначено випадки усіх серйозних побічних реакцій та частоту випадків епізодів загострення астми, визначених протоколом, протягом періоду лікування.
22. Висновок (заключення)	Було визначено випадки усіх серйозних побічних реакцій та частоту випадків епізодів загострення астми, визначених протоколом, протягом періоду лікування.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)



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

**ЗВІТ № 4**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза II, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження діапазону доз Ксолар (Омалізумаб) у пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'ячкою (ХІК), у яких залишаються симптоми при лікуванні антигістамінними препаратами (H1). Q4577g NCT00866788
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	з Березня 2009 по Січень 2010
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	90
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження є фазою II, дослідженням діапазону доз, багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, паралельним груповим дослідженням ефективності та безпеки одноразової дози омалізумабу підшкірно в якості додаткової терапії для лікування підлітків та дорослі пацієнти віком 12-75 років, у яких діагностовано ХІК і вони все одно мають симптоми, незважаючи на лікування терапевтичними дозами антигістамінного препарату (H1). У дослідженні брали участь приблизно 76 пацієнтів приблизно в 45 навчальних центрах у США та Німеччині.

11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: подвійне (учасник, дослідник) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Діагноз хронічна ідіопатична кропив'янка (ХІК) більше 3х місяців ( в історії). Немає основної етіології, чітко визначеної для кропив'янки (основним проявом не може бути фізична кропив'янка).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб 75 мг/Омалізумаб 300 мг/ Омалізумаб 600 мг. Підшкірно у день 0 дослідження. Антигістамінні препарати (Н1): Цетиризин 10 мг (один раз на день) або левоцетиризин дигідрохлорид 5 мг (один раз на день), фексофенадін 60 мг (двічі на день) або 180 мг (один раз на день) або лоратадин 10 мг (один раз на день) або дезлоратадин 5 мг (один раз на день). Дифенгідрамін – за потреби 25 мг на один прийом.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо підшкірно у день 0 дослідження. Антигістамінні препарати (Н1): Цетиризин 10 мг (один раз на день) або левоцетиризин дигідрохлорид 5 мг (один раз на день), фексофенадін 60 мг (двічі на день) або 180 мг (один раз на день) або лоратадин 10 мг (один раз на день) або дезлоратадин 5 мг (один раз на день). Дифенгідрамін – за потреби 25 мг на один прийом.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік від 12 років до 75 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні.
20. Результати ефективності	Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна від вихідного рівня до 4-го тижня в UAS7 (рівень активності кропив'янки впродовж 1 тижня) у пацієнтів, що мали отримувати лікування, проаналізована за допомогою останнього перенесеного спостереження (LOCF), якщо дані щоденника пацієнта за тиждень 4 зовсім відсутні. Середнє зниження від вихідного рівня становило 6,91 у групі плацебо та 9,79, 19,93 та 14,56 у групах омалізумабу 75 мг, 300 мг та 600 мг відповідно. Відмінності відносно плацебо були статистично значущі для груп омалізумабу 300 мг та 600 мг ( $p = 0,0003$ та $p = 0,0473$ )

	<p>відповідно; значення <math>p</math> базувались на тесті ван Ельтерена, стратифікованому за базовою вагою <math>\geq 80</math> або <math>&lt; 80</math> кг).</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності змінюються від вихідного рівня до 4-го тижня в щотижневій оцінці свербіння демонструють подібну картину до UAS7. Для переходу від вихідного рівня до рівня 4-го тижня у тижневому показнику розладу сну, хоча всі групи омаліумабу демонстрували більші зниження, ніж плацебо, різниця між групами була найбільшою у групі з 600 мг. Суттєвих відмінностей між групами омаліумабу та плацебо у частоті застосування препаратів невідкладної допомоги не було.</p> <p>Досліджувались дози омаліумабу 75, 150 та 300 мг шляхом підшкірної ін'єкції кожні чотири тижні у дослідженнях фази III.</p>
21. Результати безпеки	Результати безпеки даного дослідження не публікуються.
22. Висновок (заключення)	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна від вихідного рівня до 4-го тижня в UAS7 (рівень активності кропив'янки впродовж 1 тижня) у пацієнтів, що мали отримувати лікування, проаналізована за допомогою останнього перенесеного спостереження (LOCF), якщо дані щоденника пацієнта за тиждень 4 зовсім відсутні.</p> <p>Середнє зниження від вихідного рівня становило 6,91 у групі плацебо та 9,79, 19,93 та 14,56 у групах омаліумабу 75 мг, 300 мг та 600 мг відповідно. Відмінності відносно плацебо були статистично значущі для груп омаліумабу 300 мг та 600 мг (<math>p = 0,0003</math> та <math>p = 0,0473</math> відповідно; значення <math>p</math> базувались на тесті ван Ельтерена, стратифікованому за базовою вагою <math>\geq 80</math> або <math>&lt; 80</math> кг).</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності змінюються від вихідного рівня до 4-го тижня в щотижневій оцінці свербіння демонструють подібну картину до UAS7. Для переходу від вихідного рівня до рівня 4-го тижня у тижневому показнику розладу сну, хоча всі групи омаліумабу демонстрували більші зниження, ніж плацебо, різниця між групами була найбільшою у групі з 600 мг. Суттєвих відмінностей між групами омаліумабу та плацебо у частоті застосування препаратів невідкладної допомоги не було.</p> <p>Досліджувались дози омаліумабу 75, 150 та 300 мг шляхом підшкірної ін'єкції кожні чотири тижні у дослідженнях фази III.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)

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

**ЗВІТ № 5**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, дослідження дозування для оцінки ефективності та безпеки препарату Ксолар (Омалізумаб) у пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'янкою (ХІК)/ хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК), у яких залишаються симптоми при лікуванні антигістамінними препаратами (Н1). Q4881g NCT01287117
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з лютого 2011 по жовтень 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	319
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження є глобальним, багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, паралельно-груповим дослідженням фази III для оцінки ефективності та безпеки омалізумабу, введеного підшкірно, як додаткової терапії для лікування підлітків та дорослих пацієнтів віком від 12 до 75 років, у яких діагностовано рефрактерну ХІК, і у яких залишаються симптоми, незважаючи на лікування антигістамінними препаратами (Н1) у стандартних дозах.

11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: потрійне (учасник, дослідник, обробник результатів) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Діагноз хронічна ідіопатична кропив'янка (ХІК)/ хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК), рефрактерні до лікування антигістамінними препаратами (Н1) під час рандомізації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб 75 мг підшкірно кожні 4 тижні впродовж 24 тижнів. Омалізумаб 150 мг підшкірно кожні 4 тижні впродовж 24 тижнів. Омалізумаб 300 мг підшкірно кожні 4 тижні впродовж 24 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (ліофілізований порошок без омалізумабу) підшкірно кожні 4 тижні впродовж 24 тижнів.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік від 12 років до 75 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні.
20. Результати ефективності	Результати первинної кінцевої точки ефективності, зміни в порівнянні з вихідним рівнем щотижневого показника тяжкості свербіння, показують, що на 12 тижні спостерігалася різниця між плацебо та 300 мг омалізумабу -5.80, -4.81 та - 4.52 у дослідженнях Q4881g, Q4882g та Q4883g, відповідно. Різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою.  За відсутності прогностуючого маркера для респондентів, що відповідають на 150 мг, і без загрози безпеці в 300 мг, запропонована доза омалізумабу 300 мг кожні чотири була схвалена, оскільки це забезпечить максимальну ефективність без додаткових ризиків для безпеки, тим самим забезпечуючи оптимальне співвідношення користь/ризик.  Щодо набряку Квінке, різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою лише для дози 300 мг. Погоджено, що пацієнтів з набряком Квінке слід лікувати 300 мг омалізумабу. Омалізумаб забезпечує однакову терапевтичну ефективність для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу набряку Квінке на початковому рівні, з можливою додатковою перевагою у покращенні якості життя для пацієнтів з набряком Квінке на початку.

	<p>Хоча група підлітків невелика і не дозволила отримати статистично значущі результати порівняно з плацебо, дані, що порівнюють підлітків із дорослими, показують, що відповіді однакові в обох групах. Омалізумаб 300 мг кожні 4 тижні виявився ефективним для пацієнтів підліткового віку від 12 до 17 років.</p> <p>Було схвалено переглянуте показання, а саме: «Ксолар показано у вигляді додаткової терапії для лікування хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів віком від 12 років з неадекватною реакцією на лікування антигістамінними препаратами Н1».</p>
21. Результати безпеки	<p>В ході випробувань ХСК нових сигналів щодо безпеки не виявлено. З огляду на профіль безпеки омалізумабу, що відомий з клінічних досліджень алергічної астми, побічні явища, про які повідомлялось під час досліджень ХСК, демонструють узгодженість із раніше відомим профілем безпеки.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати первинної кінцевої точки ефективності, зміни в порівнянні з вихідним рівнем щотижневого показника тяжкості свербіння, показують, що на 12 тижні спостерігалася різниця між плацебо та 300 мг омалізумабу -5.80, -4.81 та - 4.52 у дослідженнях Q4881g, Q4882g та Q4883g, відповідно. Різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою.</p> <p>За відсутності прогнозуючого маркера для респондентів, що відповідають на 150 мг, і без загрози безпеці в 300 мг, запропонована доза омалізумабу 300 мг кожні чотири була схвалена, оскільки це забезпечить максимальну ефективність без додаткових ризиків для безпеки, тим самим забезпечуючи оптимальне співвідношення користь/ризик.</p> <p>Щодо набряку Квінке, різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою лише для дози 300 мг. Погоджено, що пацієнтів з набряком Квінке слід лікувати 300 мг омалізумабу. Омалізумаб забезпечує однакову терапевтичну ефективність для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу набряку Квінке на початковому рівні, з можливою додатковою перевагою у покращенні якості життя для пацієнтів з набряком Квінке на початку.</p> <p>Хоча група підлітків невелика і не дозволила отримати статистично значущі результати порівняно з плацебо, дані, що порівнюють підлітків із дорослими, показують, що відповіді однакові в обох групах. Омалізумаб 300 мг кожні 4 тижні виявився ефективним для пацієнтів підліткового віку від 12 до 17 років.</p> <p>Було схвалено переглянуте показання, а саме: «Ксолар показано у вигляді додаткової терапії для лікування хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів віком від 12 років з неадекватною реакцією на лікування антигістамінними препаратами Н1».</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Джура М.В  
(П. І. Б.)

**ЗВІТ № 6**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, дослідження дозування для оцінки ефективності, тривалості відгуку та безпеки препарату Ксолар (Омалізумаб) у пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'ячкою (ХІК)/ хронічною спонтанною кропив'ячкою (ХСК), у яких залишаються симптоми попри лікування антигістамінними препаратами (H1). Q4882g NCT01292473
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з березня 2011 по жовтень 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	323
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження є глобальним, багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, паралельно-груповим дослідженням фази III для оцінки ефективності та безпеки омалізумабу, введеного підшкірно, як додаткової терапії для лікування підлітків та дорослих пацієнтів віком від 12 до 75 років, у яких діагностовано рефрактерну ХІК, і у яких залишаються симптоми, незважаючи на лікування антигістамінними препаратами (H1) у стандартних дозах.
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: подвійне (учасник, дослідник)

	Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Діагноз хронічна ідіопатична кропив'янка (ХІК)/ хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК), рефрактерні до лікування антигістамінними препаратами (Н1) під час рандомізації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб 75 мг підшкірно кожні 4 тижні впродовж 12 тижнів. Омалізумаб 150 мг підшкірно кожні 4 тижні впродовж 12 тижнів. Омалізумаб 300 мг підшкірно кожні 4 тижні впродовж 12 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (ліофілізований порошок без омалізумабу) підшкірно кожні 4 тижні впродовж 12 тижнів.
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік від 12 років до 75 років. Стать: будь яка. Включення здорових добровольців: ні.
20. Результати ефективності	<p>Результати первинної кінцевої точки ефективності, зміни в порівнянні з вихідним рівнем щотижневого показника тяжкості свербіння, показують, що на 12 тижні спостерігалася різниця між плацебо та 300 мг омалізумабу -5.80, -4.81 та - 4.52 у дослідженнях Q4881g, Q4882g та Q4883g, відповідно. Різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою.</p> <p>За відсутності прогностуючого маркера для респондентів, що відповідають на 150 мг, і без загрози безпеці в 300 мг, запропонована доза омалізумабу 300 мг кожні чотири була схвалена, оскільки це забезпечить максимальну ефективність без додаткових ризиків для безпеки, тим самим забезпечуючи оптимальне співвідношення користь/ризик.</p> <p>Щодо набряку Квінке, різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою лише для дози 300 мг. Погоджено, що пацієнтів з набряком Квінке слід лікувати 300 мг омалізумабу. Омалізумаб забезпечує однакову терапевтичну ефективність для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу набряку Квінке на початковому рівні, з можливою додатковою перевагою у покращенні якості життя для пацієнтів з набряком Квінке на початку.</p> <p>Хоча група підлітків невелика і не дозволила отримати статистично значущі результати порівняно з плацебо, дані, що порівнюють підлітків із дорослими, показують, що відповіді однакові в обох групах. Омалізумаб 300 мг кожні 4 тижні виявився ефективним для пацієнтів підліткового віку від 12 до 17 років.</p> <p>Було схвалено переглянуте показання, а саме: «Ксолар показано у вигляді додаткової терапії для лікування хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів віком від 12 років з неадекватною реакцією на лікування антигістамінними препаратами Н1».</p>



21. Результати безпеки	В ході випробувань ХСК нових сигналів щодо безпеки не виявлено. З огляду на профіль безпеки омалізумабу, що відомий з клінічних досліджень алергічної астми, побічні явища, про які повідомлялось під час досліджень ХСК, демонструють узгодженість із раніше відомим профілем безпеки.
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати первинної кінцевої точки ефективності, зміни в порівнянні з вихідним рівнем щотижневого показника тяжкості свербіння, показують, що на 12 тижні спостерігалася різниця між плацебо та 300 мг омалізумабу -5.80, -4.81 та - 4.52 у дослідженнях Q4881g, Q4882g та Q4883g, відповідно. Різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою.</p> <p>За відсутності прогнозуючого маркера для респондентів, що відповідають на 150 мг, і без загрози безпеці в 300 мг, запропонована доза омалізумабу 300 мг кожні чотири була схвалена, оскільки це забезпечить максимальну ефективність без додаткових ризиків для безпеки, тим самим забезпечуючи оптимальне співвідношення користь/ризик.</p> <p>Щодо набряку Квінке, різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою лише для дози 300 мг. Погоджено, що пацієнтів з набряком Квінке слід лікувати 300 мг омалізумабу. Омалізумаб забезпечує однакову терапевтичну ефективність для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу набряку Квінке на початковому рівні, з можливою додатковою перевагою у покращенні якості життя для пацієнтів з набряком Квінке на початку.</p> <p>Хоча група підлітків невелика і не дозволила отримати статистично значущі результати порівняно з плацебо, дані, що порівнюють підлітків із дорослими, показують, що відповіді однакові в обох групах. Омалізумаб 300 мг кожні 4 тижні виявився ефективним для пацієнтів підліткового віку від 12 до 17 років.</p> <p>Було схвалено переглянуте показання, а саме: «Ксолар показано у вигляді додаткової терапії для лікування хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів віком від 12 років з неадекватною реакцією на лікування антигістамінними препаратами H1».</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)

**ЗВІТ № 7**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження безпеки Ксолар (Омалізумаб) у пацієнтів з хронічною ідіопатичною кропив'яркою (ХІК), у яких залишаються симптоми попри лікування антигістамінними препаратами (H1), блокаторами H2 та/або антагоністами лейкотрієнових рецепторів.  Q4883g NCT01264939
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з лютого 2011 по листопад 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	336
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження є глобальним багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням паралельної групи фази III для оцінки безпеки та ефективності омалізумабу, введеного підшкірно, як додаткової терапії для лікування підлітків та дорослих пацієнтів віком від 12 до 75 років, у яких діагностовано

	хронічну ідіопатичну кропив'янку (ХІК), яка залишається симптоматичною, незважаючи на лікування стандартними дозами антигістамінних препаратів H1 (включаючи дози, що до 4 разів перевищують затверджений рівень дози), блокаторами H2 та/або антагоністами лейкотрієнових рецепторів (АЛТР).
11. Дизайн клінічного випробування	Розподіл: рандомізований Модель втручання: призначення паралельним групам Маскування: потрійне (учасник, дослідник, обробник результатів) Основна мета: лікування
12. Основні критерії включення	Діагностування хронічної ідіопатичної кропив'янки (ХІК), рефрактерної до лікування антигістамінними препаратами H1, блокаторами H2 та/або антагоністами лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) під час рандомізації: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Присутність свербіння та кропив'янки протягом більше 6 послідовних тижнів у будь-який час до зарахування, незважаючи на те, що протягом цього часу застосовувались антигістамінні препарати H1 (до 4 разів перевищує затверджену дозу), блокатор H2 та / або АЛТР.</li> <li>- Оцінка активності кропив'янки за 7 днів (UAS7) (діапазон 0-42) <math>\geq</math> 16 та сверблячий компонент UAS7 (діапазон 0-21) <math>\geq</math> 8 протягом 7 днів до рандомізації (тиждень 0).</li> <li>- Оцінка активності кропив'янки у клініці <math>\geq</math> 4 принаймні в один із днів скринінгового візиту (день -14, день -7 або день 1).</li> </ul> <p>Для жінок дітородного віку: згода використовувати прийнятні методи контрацепції протягом періоду лікування.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб 300 мг підшкірно кожні 4 тижні впродовж 24 тижнів. Антигістамінні препарати H1, блокаторами H2 та/або антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) Учасники продовжували своє лікування стабільними дозами у тій самій комбінації що було і до рандомізації: антигістамінний препарат (H1) та H2 антигістамін та/або антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) або комбінація всіх трьох лікарських засобів, впродовж 24 тижнів лікування Ксоларом та 16 тижнів після лікування (впродовж 40-ка тижневого дослідження). Дифенгідрамін Учасники були забезпечені дифенгідраміном 25 мг для полегшення свербіння у разі потреби - максимум 3 прийоми впродовж 24 годин впродовж 40-ка тижневого дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (ліофілізований порошок без омалізумабу) підшкірно кожні 4 тижні впродовж 24 тижнів. Антигістамінні препарати H1, блокаторами H2 та/або антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) Учасники продовжували своє лікування стабільними дозами у тій самій комбінації що було і до рандомізації: антигістамінний препарат (H1) та

	<p>H2 антигістамін та/або антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) або комбінація всіх трьох лікарських засобів, впродовж 24 тижнів лікування Ксоларом та 16 тижнів після лікування (впродовж 40-ка тижневого дослідження).</p> <p>Дифенгідрамін</p> <p>Учасники були забезпечені дифенгідраміном 25 мг для полегшення свербіння у разі потреби - максимум 3 прийоми впродовж 24 годин впродовж 40-ка тижневого дослідження.</p>
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності будуть сформовані при завершенні дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки будуть сформовані при завершенні дослідження.
18. Статистичні методи	Статистичні методи будуть надані при завершенні дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вік від 12 років до 75 років.</p> <p>Стать: будь яка.</p> <p>Включення здорових добровольців: ні.</p>
20. Результати ефективності	<p>Результати первинної кінцевої точки ефективності, зміни в порівнянні з вихідним рівнем щотижневого показника тяжкості свербіння, показують, що на 12 тижні спостерігалася різниця між плацебо та 300 мг омалізумабу -5.80, -4.81 та - 4.52 у дослідженнях Q4881g, Q4882g та Q4883g, відповідно. Різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою.</p> <p>За відсутності прогнозуючого маркера для респондентів, що відповідають на 150 мг, і без загрози безпеці в 300 мг, запропонована доза омалізумабу 300 мг кожні чотири була схвалена, оскільки це забезпечить максимальну ефективність без додаткових ризиків для безпеки, тим самим забезпечуючи оптимальне співвідношення користь/ризик.</p> <p>Щодо набряку Квінке, різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою лише для дози 300 мг. Погоджено, що пацієнтів з набряком Квінке слід лікувати 300 мг омалізумабу. Омалізумаб забезпечує однакову терапевтичну ефективність для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу набряку Квінке на початковому рівні, з можливою додатковою перевагою у покращенні якості життя для пацієнтів з набряком Квінке на початку.</p> <p>Хоча група підлітків невелика і не дозволила отримати статистично значущі результати порівняно з плацебо, дані, що порівнюють підлітків із дорослими, показують, що відповіді однакові в обох групах.</p>

	<p>Омалізумаб 300 мг кожні 4 тижні виявився ефективним для пацієнтів підліткового віку від 12 до 17 років.</p> <p>Було схвалено переглянуте показання, а саме: «Ксолар показано у вигляді додаткової терапії для лікування хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів віком від 12 років з неадекватною реакцією на лікування антигістамінними препаратами H1».</p>
21. Результати безпеки	<p>В ході випробувань ХСК нових сигналів щодо безпеки не виявлено. З огляду на профіль безпеки омалізумабу, що відомий з клінічних досліджень алергічної астми, побічні явища, про які повідомлялось під час досліджень ХСК, демонструють узгодженість із раніше відомим профілем безпеки.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати первинної кінцевої точки ефективності, зміни в порівнянні з вихідним рівнем щотижневого показника тяжкості свербіння, показують, що на 12 тижні спостерігалася різниця між плацебо та 300 мг омалізумабу -5.80, -4.81 та - 4.52 у дослідженнях Q4881g, Q4882g та Q4883g, відповідно. Різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою.</p> <p>За відсутності прогнозуючого маркера для респондентів, що відповідають на 150 мг, і без загрози безпеці в 300 мг, запропонована доза омалізумабу 300 мг кожні чотири була схвалена, оскільки це забезпечить максимальну ефективність без додаткових ризиків для безпеки, тим самим забезпечуючи оптимальне співвідношення користь/ризик.</p> <p>Щодо набряку Квінке, різниця є статистично значущою і вважається клінічно значущою лише для дози 300 мг. Погоджено, що пацієнтів з набряком Квінке слід лікувати 300 мг омалізумабу. Омалізумаб забезпечує однакову терапевтичну ефективність для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу набряку Квінке на початковому рівні, з можливою додатковою перевагою у покращенні якості життя для пацієнтів з набряком Квінке на початку.</p> <p>Хоча група підлітків невелика і не дозволила отримати статистично значущі результати порівняно з плацебо, дані, що порівнюють підлітків із дорослими, показують, що відповіді однакові в обох групах. Омалізумаб 300 мг кожні 4 тижні виявився ефективним для пацієнтів підліткового віку від 12 до 17 років.</p> <p>Було схвалено переглянуте показання, а саме: «Ксолар показано у вигляді додаткової терапії для лікування хронічної спонтанної кропив'янки у пацієнтів віком від 12 років з неадекватною реакцією на лікування антигістамінними препаратами H1».</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Джура М.В  
(П. І. Б.)

**ЗВІТ № 8**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)

5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження в двох паралельних групах для визначення фармакокінетики та фармакодинаміки рідких і ліофілізованих серій Ксолар® у пацієнтів з підвищеним рівнем IgE після одноразового підшкірного введення Ксолар® CIGE025A2204
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 04 листопада 2003 р. по 13 серпня 2004 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 155 фактична: 154
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль • Визначити фармакокінетичну порівнянність одноразової підшкірної болюсної дози омаліумабу, виготовленого у вигляді рідкої форми, та ліофілізованої форми, що є на ринку Вторинна ціль • Дослідити фармакодинаміку одноразової підшкірної болюсної дози омаліумабу, виготовленого у вигляді рідкої форми, та ліофілізованої форми, що є на ринку
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите рандомізоване дослідження в двох паралельних групах із застосуванням одноразової дози. Після скринінгу щонайменше 160 пацієнтів мали бути рандомізовані у дві паралельні групи та з'явитися до дослідницького центру для початкового обстеження щонайменше за 14 годин до введення дози. Якщо пацієнти відповідали всім критеріям включення на вихідному рівні, вони отримували одноразову дозу препарату Ксолар у вигляді підшкірної ін'єкції. Три зразки крові для оцінки

	фармакокінетичних/ фармакодинамічних параметрів відбирали протягом 12 годин після введення дози в дату її введення (1-й день). Згодом пацієнтів виписали з дослідницького центру. Пацієнти поверталися до дослідницького центру для 13 додаткових заборів крові з 2-го по 85-й день. Дослідження було завершено із проведенням оцінок наприкінці дослідження на 85-й день після того, як був взятий останній зразок крові.
12. Основні критерії включення	Дослідження включало здорових пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 65 років із рівнем загального IgE в сироватці крові від 30 до 300 МО/мл, масою тіла від 40 до 90 кг. Пацієнти зі стабільними атопічними захворюваннями та з легкою або помірною алергічною астмою та (або) алергічним ринітом відповідали критеріям включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб (розчин для ін'єкцій) Одноразова підшкірна болюсна доза (150 мг і 300 мг)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб (порошок для розчину для ін'єкцій) Одноразова підшкірна болюсна доза (150 мг і 300 мг)
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Оцінка фармакокінетичних параметрів:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФК параметри: некомпартментальний аналіз: <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{0-tlast}</math>, <math>\lambda_z</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>CL/F</math> та <math>V_z/F</math></li> <li>• ФК параметри: всі вказані вище фармакокінетичні параметри були розраховані некомпартментальним методом та узагальнені за допомогою описової статистики.</li> </ul> <b>Оцінка фармакодинамічних параметрів:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФД параметри: Рівень вільного IgE в сироватці крові: <math>C_{min}</math> і <math>T_{min}</math>, максимальне відсоткове зниження з моменту скринінгу Рівень загального IgE в сироватці крові: <math>C_{max}</math> і <math>T_{max}</math>, максимальне відсоткове збільшення з моменту скринінгу</li> <li>• ФД параметри: всі вказані вище фармакодинамічні параметри обчислюються та узагальнюються за допомогою описової статистики.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<b>Оцінка безпеки та переносимості:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Показники життєво-важливих функцій та вимірювання тіла (зріст; маса тіла; температура тіла; артеріальний тиск, частота пульсу)</li> <li>• Оцінка ЕКГ</li> <li>• Гематологічні дослідження, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі</li> <li>• Кількість тромбоцитів</li> <li>• Антитіла до Ксолар</li> <li>• Побічні явища; супутні лікарські засоби / важливі немедикаментозні методи терапії</li> </ul>
18. Статистичні методи	Інференційний статистичний аналіз проводили для нормалізованих за дозою фармакокінетичних параметрів $AUC_{0-inf}$ , $AUC_{0-tlast}$ і $C_{max}$ . Модель для аналізу включала $\ln$ (нормалізований за дозою ФК параметр) = Страта+Лікування+Помилка, де «Страта» - це комбінація категорії рівня загального IgE в сироватці крові на момент скринінгу з категорією маси тіла, а «Лікування» - це рідка лікарська форма або ліофілізована форма, що є на ринку. Оцінку

	різниці в лікуванні та її 90% довірчий інтервал за логарифмічної шкалою реестрували знову, щоб забезпечити оцінку співвідношення середніх значень і відповідного 90% довірчого інтервалу за вихідною шкалою.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дослідження включало чоловіків і жінок віком від 18 до 65 років (96 жінок і 58 чоловіків).
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b> Застосування ліофілізованих або рідких форм Ксолар призвело до подібних профілів «концентрація-час» омалізумабу в сироватці крові в обох дозах. Загальна медіана <math>t_{max}</math> омалізумабу становила 5 годин для кожної лікарської форми. Загальний середній період напіввиведення становив 22,9 години для ліофілізованого матеріалу та 22,1 години для рідкого матеріалу, а загальний уявний об'єм розподілу (<math>V_z/F</math>) становив 8,1 л та 8,0 л відповідно.</p> <p><b>Фармакодинаміка:</b> Порівнянне зниження рівня вільного IgE в сироватці крові було досягнуто після введення ліофілізованих або рідких форм (середнє відсоткове зниження рівня вільного IgE після введення рідких або ліофілізованих форм становили 95,3 % і 95,8 % відповідно). Аналогічним чином, порівнянне збільшення рівнів загального IgE спостерігалось після введення ліофілізованих або рідких форм (середнє відсоткове збільшення рівня загального IgE після введення рідких або ліофілізованих форм становили 490% і 446% відповідно).</p> <p><b>Фармакогенетика:</b> На момент написання CSR доступні фармакогенетичні аналізи не проводились.</p>
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека і переносимість:</b> Дозу отримали сто п'ятдесят п'ять (155) пацієнтів, з яких 154 пацієнти завершили дослідження (96 жінок і 58 чоловіків). Один пацієнт відкликав згоду на участь у дослідженні та не завершив його.</p> <p>Не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ. Загалом 78 пацієнтів повідомили про 314 небажаних явищ, з яких 257 були слабкими, 52 – помірними і 5 - тяжкими. Тяжкі небажані явища включали інфекцію верхніх дихальних шляхів, синусит, грип, забій зуба та перфорацію барабанної перетинки. Ці небажані явища вважались не пов'язаними з прийомом досліджуваного препарату. Головний біль був найбільш поширеним небажаним явищем. Тридцять сім (37) пацієнтів повідомили про 81 випадок головного болю; 14 випадків головного болю вважались пов'язаними з прийомом досліджуваного препарату (11 легких і 3 помірних).</p> <p>Всі клінічні лабораторні показники, які виходили за межі нормального діапазону, вважались клінічно незначущими. Стосовно показників життєво-важливих функцій індивідуальні значення майже повністю перебували в діапазонах, визначених для включення в дослідження, і не було жодних відхилень, які б вважались клінічно значущими. Всі результати ЕКГ класифікувались як нормальні або аномальні і не вважались клінічно значущими. Підтверджуючі аналізи на виявлення</p>



	людських антитіл проти імуноглобуліну людини (НАНА) були негативними.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх значень <math>AUC(0-inf)/\text{дозу}</math>, <math>AUC(0-last)/\text{дозу}</math> і <math>C_{\max}/\text{дозу}</math> були в інтервалі (0,80, 1,25), що свідчить про те, що «біоеквівалентність» досягається між препаратом Ксолар, що виготовляється у вигляді ліофілізованої форми, і препаратом Ксолар, що виготовляється у вигляді рідкої форми.</li><li>• Порівнянне зниження рівня загального IgE в сироватці крові було досягнуто при застосуванні препарату Ксолар, що виготовляється у вигляді ліофілізованої форми, і препарату Ксолар, що виготовляється у вигляді рідкої форми. Фармакодинамічним маркером ефективності препарату Ксолар є зниження рівня IgE у сироватці крові, тому відмінностей між препаратом Ксолар, що виготовляється у вигляді ліофілізованої форми, та препаратом Ксолар, що виготовляється у вигляді рідкої форми, не спостерігається.</li><li>• В цьому дослідженні серйозні небажані явища (СНЯ) та проблеми безпеки не відмічались.</li></ul>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)

**ЗВІТ № 9**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАР XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Розширене дослідження до відкритого рандомізованого дослідження в двох паралельних групах для визначення фармакокінетики та фармакодинаміки запропонованої рідкої форми Ксолар® після закінчення терміну придатності після одноразового підшкірного введення препарату Ксолар® у пацієнтів з підвищеним рівнем IgE IGE025A 2204E1
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 19 січня 2005 р. по 23 лютого 2006 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	У дослідженні приймали участь сорок (40) пацієнтів; 30 отримували зістарену рідку форми Ксолар, з яких 27 завершили всі процедури лікування та участь у дослідженні. Десять (10) пацієнтів отримували ліофілізовану форму Ксолар, і всі 10 завершили всі процедури лікування та участь у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль Визначити фармакокінетику одноразової підшкірної болюсної дози омалізумабу, виготовленого у вигляді рідкої форми за специфікацією, що запропоновано для кінця терміну придатності (примусове зістарювання, що відповідає 23-29 місяців після виробництва). Вторинна ціль Визначити фармакодинаміку одноразової підшкірної болюсної дози омалізумабу, виготовленого у вигляді рідкої форми за специфікацією, що запропоновано для кінця терміну придатності


	(примусове зістарювання, що відповідає 23-29 місяців після виробництва).																																		
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите рандомізоване дослідження в двох паралельних групах із застосуванням одноразової дози. Після скринінгу щонайменше 40 пацієнтів були рандомізовані у дві паралельні групи і з'являлися до дослідницького центру для початкового обстеження щонайменше за 14 годин до введення дози. Якщо пацієнти відповідали всім критеріям включення на вихідному рівні, вони були рандомізовані у співвідношенні 1:3 для отримання одноразової дози ліофілізованої форми Ксолар або запропонованої рідкої форми наприкінці запропонованого терміну придатності Ксолар у вигляді підшкірної ін'єкції. Десять (10) пацієнтів були рандомізовані для отримання ліофілізованої форми Ксолар, а 30 пацієнтів – для отримання зістареної рідкої форми Ксолар. Дані досліджень ФК/ФД, отримані у пацієнтів, які приймали ліофілізовану форму Ксолар, використовували в якості внутрішнього контролю. Три зразки крові для оцінки фармакокінетичних/ фармакодинамічних параметрів відбирали протягом 12 годин після введення дози в дату її введення (1-й день). Згодом пацієнтів виписували з дослідницького центру. Пацієнти поверталися до дослідницького центру для 13 додаткових заборів крові з 2-го по 85-й день. Дослідження було завершено із проведенням оцінок наприкінці дослідження на 85-й день після того, як був взятий останній зразок крові.																																		
12. Основні критерії включення	Здорові пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 65 років із рівнем загального IgE в сироватці крові від 30 до 300 МО/мл, масою тіла від 40 до 90 кг. Пацієнти з підвищеним рівнем IgE в сироватці крові, в т.ч. пацієнти зі стабільними атопічними захворюваннями та з алергічним ринітом та (або) цілорічним ринітом відповідали критеріям включення.																																		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб (розчин для ін'єкцій), 150 мг/мл у флаконах Одноразова підшкірна болюсна доза згідно з табл.1  <b>Таблиця 1 Таблиця дозування</b>																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Рівень IgE на момент скринінгу (МО/мл)</th> <th colspan="5">Міліграми омалізумабу, необхідні для разової дози</th> </tr> <tr> <th colspan="5">Маса тіла (кг)</th> </tr> <tr> <th>&gt;40 – 50</th> <th>&gt;50 – 60</th> <th>&gt;60 – 70</th> <th>&gt;70 – 80</th> <th>&gt;80 – 90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤30 – 100</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>&gt;100 – 200</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>&gt;200 – 300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Рівень IgE на момент скринінгу (МО/мл)	Міліграми омалізумабу, необхідні для разової дози					Маса тіла (кг)					>40 – 50	>50 – 60	>60 – 70	>70 – 80	>80 – 90	≤30 – 100	150	150	150	150	150	>100 – 200	300	300	300	300	300	>200 – 300	300	300			
Рівень IgE на момент скринінгу (МО/мл)	Міліграми омалізумабу, необхідні для разової дози																																		
	Маса тіла (кг)																																		
	>40 – 50	>50 – 60	>60 – 70	>70 – 80	>80 – 90																														
≤30 – 100	150	150	150	150	150																														
>100 – 200	300	300	300	300	300																														
>200 – 300	300	300																																	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Омалізумаб (порошок для розчину для ін'єкцій), 150 мг у флаконах Одноразова підшкірна болюсна доза згідно з табл.1																																		
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.																																		
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Оцінка фармакокінетичних параметрів:</b> • ФК параметри: некомпартментальний аналіз: AUC <sub>0-tlast</sub> , AUC <sub>0-inf.</sub> , C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> , CL/F і Vz/F та нормалізовані за дозою параметри AUC <sub>0-tlast</sub> /дозу, AUC <sub>0-inf.</sub> /дозу та C <sub>max</sub> /дозу.																																		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ФК параметри: всі вказані вище фармакокінетичні параметри були розраховані некомпартментальним методом та узагальнені за допомогою описової статистики.</li> </ul> <p><b>Оцінка фармакодинамічних параметрів:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФД параметри: Рівень вільного IgE в сироватці крові: <math>C_{min}</math> та <math>t_{min}</math>, максимальне відсоткове зниження з моменту скринінгу Рівень загального IgE в сироватці крові: <math>C_{max}</math> та <math>T_{max}</math>, максимальне відсоткове збільшення з моменту скринінгу</li> <li>• ФД параметри: всі вказані вище фармакодинамічні параметри обчислюються та узагальнюються за допомогою описової статистики.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки та переносимості:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Показники життєво-важливих функцій та вимірювання тіла (зріст; маса тіла; температура тіла; артеріальний тиск, частота пульсу)</li> <li>• Оцінка ЕКГ</li> <li>• Гематологічні дослідження, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі</li> <li>• Кількість тромбоцитів</li> <li>• Антитіла до Ксолар</li> <li>• Побічні явища; супутні лікарські засоби / важливі немедикаментозні методи терапії</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Дані, отримані щодо зістареної рідкої форми, порівнювали з даними, отриманими щодо свіжої рідкої форми (основне дослідження [CIGE025A2204]). Ці дані представлені як дані описової статистики. Представлено розрахункове співвідношення середніх значень та 90% довірчий інтервал, розрахований на підставі логарифмічно перетворених даних щодо нормалізованих за дозою ФК параметрів (<math>AUC_{0-inf}/\text{дозу}</math>, <math>AUC_{0-last}/\text{дозу}</math> та <math>C_{max}/\text{дозу}</math>) з використанням односторонньої моделі ANCOVA (в якості коваріати використовували масу тіла на момент скринінгу). Дані, отримані у 10 пацієнтів, які отримували ліофілізовану форму омалізумабу, використовували в якості внутрішнього контролю. Описова статистика надається для даних фармакокінетики і фармакодинаміки, отриманих в рамках дослідження [CIGE025A2204] (основне дослідження) та цього розширеного дослідження.</p> <p><b>Визначення розміру вибірки</b></p> <p>Припускаючи 10% відсіву протягом усього періоду дослідження, щонайменше 30 пацієнтів, включених у групу рідкої форми Ксолар, дозволили охарактеризувати порівняння ФК параметрів із наступною точністю.</p> <p>Для 27 пацієнтів групи зістареної рідкої форми та 73 пацієнтів групи свіжої рідкої форми Ксолар в основному дослідженні [CIGE025A2204] 80% ймовірності може бути досягнуто таким чином, щоб верхня межа 90% довірчого інтервалу була в межах 25%, а нижня межа – в межах 20% справжнього середнього співвідношення. Ця оцінка враховувала оцінений CV 35%, отриманий шляхом додавання невизначеності 5% до оціненого CV 30% від основного дослідження.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років.

20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b></p> <p>Загалом фармакокінетика омаліумабу після одноразового підшкірного введення матеріалу зістареної рідкої форми була подібною до такої, отриманої після введення свіжого матеріалу. Медіана <math>t_{max}</math> становила 5 днів для будь-якого матеріалу, а середній кінцевий період напіввиведення становив 22,1 і 22,7 днів для свіжого і зістареного лікарського засобу.</p> <p>Один пацієнт у розширеному дослідженні (пацієнт, який отримував рідку дозу 300 мг) продемонстрував відносно швидке виведення омаліумабу з уявним кліренсом (Cl/F) 905 мл/день порівняно з діапазоном від 157 до 552 мл/день (розширене дослідження) або від 136 до 667 мл/добу (основне дослідження) у всіх інших пацієнтів, які отримували рідку або ліофілізовану форму Ксолар. Цей пацієнт вважався учасником дослідження, для якого спостерігалися відхилення результатів. Описову статистику, а також статистичний аналіз проводили для всіх пацієнтів і після виключення пацієнта з високим кліренсом.</p> <p>Нормалізовані за дозою середні значення <math>C_{max}</math> та AUC омаліумабу після введення як ліофілізованої форми, так і рідкої форми були дещо нижчими в розширеному дослідженні, ніж значення, виміряні в основному дослідженні [CIGE025A2204] після введення тих самих лікарських форм, що свідчить про незначний «ефект дослідження».</p> <p>Ці відмінності можуть відображати меншу кількість пацієнтів, включених у розширене дослідження, зокрема для прийому ліофілізованої форми (n=10 у розширеному дослідженні порівняно з n=80 в основному дослідженні), варіабельність біоаналітичного методу (зразки, отримані під час розширеного дослідження, були проаналізовані щонайменше через 14 місяців після завершення аналізу зразків, отриманих під час основного дослідження), ефект періоду та (або) відмінності у серіях лікарських форм, використаних в обох дослідженнях. Зістарення рідкої форми -- це лише один фактор, який міг вплинути на результат.</p> <p><b>Статистичний аналіз:</b></p> <p>Статистичний аналіз показав, що маса тіла була статистично значущою коваріантою для параметрів <math>C_{max}/\text{дозу}</math>, <math>AUC_{0-tlast}/\text{дозу}</math> і <math>AUC_{0-inf.}/\text{дозу}</math>. Для <math>C_{max}/\text{дозу}</math> 90% довірчий інтервал відношення геометричних середніх знаходився в діапазоні від 0,80 до 1,25, тоді як нижній 90% довірчий інтервал відношення геометричних середніх для <math>AUC_{0-tlast}</math> і <math>AUC_{0-inf.}</math> були трохи нижче 0,80 (0,79 для обох параметрів).</p> <p>90% довірчі інтервали відношення геометричних середніх для <math>C_{max}/\text{дозу}</math>, <math>AUC_{0-tlast}/\text{дозу}</math> і <math>AUC_{0-inf.}/\text{дозу}</math> були в межах від 0,80 до 1,25, якщо значення з можливого викиду були виключені.</p> <p><b>Фармакодинаміка:</b></p> <p>Фармакодинамічний аналіз показав, що вплив Ксолар на рівень вільного IgE був подібним після введення свіжої або зістареної рідкої форми. Вплив Ксолар на рівень загального IgE був варіативним після введення обох форм.</p>
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека і переносимість:</b></p> <p>Дозу отримали сорок (40) пацієнтів, з яких 37 пацієнтів завершили дослідження (30 жінок і 7 чоловіків). Троє пацієнтів були втрачені для подальшого спостереження та не завершили участь у</p>

	<p>дослідженні. Компанія «Radiant Research» завершила лікування пацієнтів у двох центрах: 33 пацієнта у Сан-Дієго і 4 пацієнта на півночі Сан-Дієго.</p> <p>Не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ. Загалом 18 пацієнтів повідомили про 30 небажаних явищ, з яких 22 були слабкими, 7 – помірними і 1 - тяжким. Головний біль був найчастішим небажаним явищем. Десять (10) пацієнтів повідомили про 12 випадків головного болю, 10 повідомлених випадків головного болю вважались пов'язаними із прийомом лікарського засобу (7 тяжких, 2 помірних і 1 тяжкий випадок). Один пацієнт повідомив про головний біль, який був гострим і ймовірно, пов'язаним із прийомом лікарського засобу.</p> <p>Всі клінічні лабораторні показники, які виходили за межі нормального діапазону, вважались клінічно незначущими. Стосовно показників життєво-важливих функцій індивідуальні значення майже повністю перебували в діапазонах, визначених для включення в дослідження, і не було жодних відхилень, які б вважались клінічно значущими. Всі результати ЕКГ класифікувались як нормальні або аномальні і не вважались клінічно значущими.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакокінетика омалізумабу після одноразового підшкірного введення зістареної рідкої форми Ксолар була подібною до такої, отриманої в основному дослідженні [CIGE025A2204] після введення свіжого матеріалу.</li> <li>• Біодоступність омалізумабу з рідкої форми була в середньому на 10% нижчою в розширеному дослідженні, ніж в основному дослідженні. Оскільки цей «ефект дослідження» спостерігався як в групі ліофілізованої форми, так і в групі рідкої форми розширеного дослідження порівняно з основним дослідженням, це не можна однозначно віднести до зістарення рідкої форми.</li> <li>• Порівнянне зниження рівня загального IgE в сироватці крові було досягнуто при застосуванні свіжої або зістареної рідкої форми Ксолар. Фармакодинамічним маркером ефективності препарату Ксолар є зниження рівня IgE у сироватці крові, тому відмінностей між свіжою та зістареною рідкою формою не спостерігається.</li> <li>• В цьому дослідженні серйозні небажані явища (СНЯ) та проблеми безпеки не відмічались.</li> </ul>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)  
Джура М.В  
(П. І. Б.)

**ЗВІТ № 10**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КСОЛАП XOLAIR®
2. Заявник	Новартіс Фарма АГ Ліхтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Новартіс Фарма ГмбХ Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (інший лікарський засіб; відома діюча речовина; зміни, що потребують нової реєстрації)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження в трьох паралельних групах однієї дози ліофілізованого, зістареного та незістареного рідкого омалізумабу для підшкірного введення (призначений для реалізації остаточний варіант лікарської форми у попередньо заповнених безпечних шприцах) для визначення біоеквівалентності та фармакодинаміки у пацієнтів з підвищеним рівнем IgE. CIGE025C2101
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	з 31 липня 2007 р. по 13 червня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 165 фактична: 180
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль • продемонструвати біоеквівалентність одноразової підшкірної болусної дози зістареного та незістареного рідкого омалізумабу у попередньо заповнених шприцах (PFS) у порівнянні з ліофілізованою формою, що знаходиться на ринку. Вторинна ціль • Дослідити фармакодинаміку одноразової підшкірної болусної дози зістареного та незістареного рідкого омалізумабу у попередньо заповнених шприцах та ліофілізованої форми, що знаходиться на ринку. Дослідження було завершено згідно з планом
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження в трьох паралельних групах з

	використанням одноразової дози за участю пацієнтів з рівнем загального IgE в сироватці крові від 30 до 300 МО/мл під час скринінгу. Загалом 165 пацієнтів мали бути рандомізовані для отримання одного з трьох варіантів терапії (ліофілізований омалізумаб, незістарений рідкий омалізумаб, зістарений рідкий омалізумаб), а саме: дози 150 або 300 мг відповідно до маси тіла та рівня IgE на момент скринінгу.																													
12. Основні критерії включення	<p>Популяція дослідження складалася з пацієнтів із рівнем загального IgE в сироватці крові від 30 до 300 МО/мл під час скринінгу. Це мали бути чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років і вагою від 40 до 90 кг.</p> <p>Пацієнти зі стабільними atopічними захворюваннями та періодичною, легкою персистою астмою або персистою астмою помірної тяжкості та (або) алергічним ринітом та (або) цілорічним ринітом відповідали критеріям включення у дослідження.</p>																													
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Лікарською формою були попередньо наповнені шприци для підшкірного введення незістареного рідкого омалізумабу у дозі 75 мг/0,5 мл або 150 мг/мл та зістареного рідкого омалізумабу у дозі 75 мг/0,5 мл або 150 мг/мл.</p> <p>Призначені дози залежали від рівня IgE та маси тіла на момент скринінгу відповідно до наступної таблиці 1:</p> <p><b>Таблиця 1 Таблиця дозування</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Рівень IgE на момент скринінгу (МО/мл)</th> <th colspan="5">Маса тіла (кг)</th> </tr> <tr> <th>&gt;40 – 50</th> <th>&gt;50 – 60</th> <th>&gt;60 – 70</th> <th>&gt;70 – 80</th> <th>&gt;80 – 90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>=30 – 100</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>&gt;100 – 200</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>&gt;200 – 300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Кожному пацієнту вводили по дві ін'єкції для отримання необхідної дози.</p> <p>Кожен пацієнт отримав одну дозу рандомізованого лікування.</p>	Рівень IgE на момент скринінгу (МО/мл)	Маса тіла (кг)					>40 – 50	>50 – 60	>60 – 70	>70 – 80	>80 – 90	=30 – 100	150	150	150	150	150	>100 – 200	300	300	300	300	300	>200 – 300	300	300			
Рівень IgE на момент скринінгу (МО/мл)	Маса тіла (кг)																													
	>40 – 50	>50 – 60	>60 – 70	>70 – 80	>80 – 90																									
=30 – 100	150	150	150	150	150																									
>100 – 200	300	300	300	300	300																									
>200 – 300	300	300																												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препаратом порівняння був ліофілізований омалізумаб, який випускався у вигляді 150 мг ліофілізату у флаконах, який був підготовлений для підшкірного введення згідно з протоколом.																													
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не проводилось супутньої терапії.																													
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Оцінка фармакокінетичних параметрів:</b> зразки крові відбирали у 1-й день дослідження перед введенням дози, через 6 годин і через 12 годин після введення дози, а також у 2-й, 3-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 15-й, 22-й, 29-й, 43-й, 57-й, 71-й та 85-й день дослідження, якомога ближче до часу введення препарату в 1-й день.</p> <p><b>Оцінка фармакодинамічних параметрів:</b> рівень загального та вільного IgE в сироватці крові вимірювали паралельно з оцінкою фармакокінетичних параметрів.</p>																													
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала оцінку небажаних явищ та серйозних небажаних явищ, а також ступінь їх тяжкості, зв'язок з прийомом																													



	досліджуваного препарату і будь-яких вжитих заходів. Крім того, у кожному досліджуваному центрі проводився регулярний моніторинг результатів гематологічних досліджень, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі. Також проводили моніторинг показників життєво-важливих функцій, електрокардіограми, даних фізичного стану та маси тіла.
18. Статистичні методи	<p>Усі дані, зібрані в цьому дослідженні, вказані з розбивкою за методами лікування та пацієнтами. Крім того, демографічні дані, ФД параметри, ФК параметри та дані з безпеки були узагальнені за групами доз із використанням значення <math>n</math>, середнього значення, СВ, медіани, таблиці діапазону або частот згідно з даними. ФД та ФК дані також були представлені графічно.</p> <p>Нормалізовані за дозою параметри <math>AUC_{last}/\text{дозу}</math>, <math>AUC_{inf}/\text{дозу}</math> та <math>C_{max}/\text{дозу}</math> були проаналізовані за допомогою моделі змішаних ефектів, адаптованої до логарифмічно перетворених ФК параметрів (натуральних логарифмів), з розбивкою за групами лікування; маса тіла на момент скринінгу використовувалась як коваріата. Отримано оцінки порівняння незістареного рідкого омалізумабу з ліофілізованим омалізумабом, а також зістареного рідкого омалізумабу з ліофілізованим омалізумабом разом з двосторонніми 90% довірчими інтервалами. Пряме порівняння незістареного рідкого омалізумабу і зістареного рідкого омалізумабу не проводилося. 90% довірчі інтервали для співвідношень геометричних середніх використовувались для виконання методик двох односторонніх досліджень біоеквівалентності. Якщо (і тільки якщо) незістарений рідкий омалізумаб і ліофілізований омалізумаб були біоеквівалентними, слід було провести дослідження біоеквівалентності зістареного рідкого омалізумабу і ліофілізованого омалізумабу. Проміжний аналіз не проводився.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років.
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетичні результати:</b> Результати первинного аналізу нормалізованих за дозою ФК параметрів <math>AUC_{last}/\text{дозу}</math>, <math>AUC_{inf}/\text{дозу}</math> та <math>C_{max}/\text{дозу}</math> незістареної рідини порівнювались із ліофілізованим омалізумабом. Цей аналіз ґрунтувався на наборі даних повного ФК аналізу, який складався з усіх пацієнтів з оцінюваними ФК даними.</p> <p>Довірчі межі (CL) для нормалізованих за дозою параметрів <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{inf}</math> і <math>C_{max}</math> були в межах від 0,8 до 1,25, що є критеріями біоеквівалентності. Враховуючи, що цей аналіз відповідав критеріям біоеквівалентності, було проведено аналіз зістареної рідини порівняно з ліофілізованою. Знову ж таки, довірчі межі для нормалізованих за дозою параметрів <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{inf}</math> і <math>C_{max}</math> були в межах від 0,8 до 1,25, що є критеріями біоеквівалентності.</p> <p><b>Фармакодинамічні результати:</b> Графік профілів «концентрація-час» рівня вільного та загального IgE були подібними для всіх трьох лікарських форм. Середні значення мінімального рівня вільного IgE становили 7,7, 8,9 і 8,3 нг/мл для ліофілізованої, незістареної і зістареної рідини. Максимальне відсоткове</p>

	зниження вільного рівня IgE становило 95,2, 95,1 і 94,9% для ліофілізованої, незістареної і зістареної рідини.
21. Результати безпеки	Виявилось, що три процедури лікування добре переносилися, менш ніж у половини пацієнтів спостерігалися небажані явища. Більшість явищ мали слабкий або помірно виражений характер та не були пов'язані із прийомом досліджуваного препарату. Жодні неочікувані явища не спостерігались. У жодного пацієнта не спостерігалось серйозне явище. В клінічних лабораторних дослідженнях не спостерігалось жодних клінічно значущих змін з плином часу, аномалії часто відмічались під час скринінгу та на вихідному рівні, а також наприкінці дослідження. Не було виявлено жодних клінічно значущих змін у показниках життєво-важливих функцій або в електрокардіограмі.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Було продемонстровано біоеквівалентність омалізумабу між незістареною рідиною Ксолар у попередньо заповнених шприцах та Ксолар, виготовленим як ліофілізований препарат, а також між зістареною рідиною Ксолар у попередньо заповнених шприцах та ліофілізованим препаратом.</li> <li>• Порівнянне зниження рівня вільного IgE в сироватці крові, фармакодинамічного маркера ефективності Ксолар, було досягнуто за допомогою трьох лікарських форм Ксолар, протестованих у цьому дослідженні.</li> <li>• У цьому дослідженні СНЯ та значні проблеми безпеки не відмічались.</li> </ul>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)

Джура М.В

(П. І. Б.)