

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	ФІЛГРАСТИМ-ВІСТА, розчин для ін'єкцій або інфузій по 30 млн МО/ 0,5 мл або по 48 млн МО/0,8 мл			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
2) проведені дослідження	✓	так	ні	якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:				
1) первинна фармакодинаміка	<p>Дане дослідження показує, що здатність зв'язування досліджуваного лікарського засобу ХМ02 та референтного лікарського засобу Нейпоген® є порівняний. Порівняльне дослідження для виявлення зв'язування hG-CSFR з досліджуваним лікарським засобом ХМ02 та референтним лікарським засобом Нейпогеном проводилося в Шелдонському біотехнологічному центрі Університету Макгілла.</p> <p>Техніко-економічне обґрунтування показало, що запропонований дизайн аналізу є прийнятним. За допомогою цієї платформи було проведено порівняння спорідненості досліджуваного лікарського засобу ХМ02 та референтного лікарського засобу Нейпоген® для hG-CSFR, і результати дослідження вказують, що спорідненість зв'язування досліджуваного лікарського засобу ХМ02 та референтного лікарського засобу Нейпоген® дуже подібні. Загальна спорідненість досліджуваного лікарського засобу ХМ02 та зв'язування референтного лікарського засобу Нейпоген® з hG-CSFR, визначене цим дослідженням, становило 50 нМ (середнє КДХМ02: 50, середнє КД нейпогену 47,7).</p>			

<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Дослідження росту клітинних ліній опухолевого типу дюддини U-937, K-562, SC-OV-3, T-24 і OVCAR-3. Проведено стимуляцію росту філграстимом двох лікарських засобів ХМ-62 та Нейпоген®. Результати однозначно продемонстрували, що досліджуваний лікарський засіб ХМ-02 не виявляє жодної активності, що стимулює ріст пухлини, на тестових клітинних лініях.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Одноразова підшкірна ін'єкція лікарського засобу ХМ02 у дозі 3500 мкг/кг щурам породи Sprague-Dawley, з подальшим 14-денним періодом спостереження, не призвело до летальних випадків під час дослідження або пов'язаних з лікуванням змін досліджуваних параметрів, у тому числі оцінених за допомогою модифікованого Irwin Screen тесту. Рівень дози 3500 мкг/кг не був пов'язаний з будь-якими ознаками токсичності, що підтверджується даними дослідження. Відсутність будь-яких грубих небажаних явищ або гістопатологічних результатів, пов'язаних з лікуванням. Фармакологічно значущого впливу на центральну нервову систему не було. Через невелику кількість тварин дані для кожної тварини оцінювали в порівнянні з вихідними даними, отримані безпосередньо перед введенням дози для цієї тварини та після одноразового підшкірного введення ін'єкції лікарського засобу ХМ02, введено самцям породи бігль у дозі 3,5 мг/кг. Це не призвело до небажаних явищ пов'язаних з лікуванням, а також не було жодного впливу на гемодинамічні показники під час лікування протягом 48-годинного спостерігання. Електрокардіографічна інтерпретація також не показала будь-яких небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням.</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Не застосовано.</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	

<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Методи були розроблені та валідовані відповідно до GLP для визначення людського G-CSF в сироватці/плазмі та для визначення антитіл антилюдського G-CSF у сироватці крові різних видів, включаючи людей.</p> <p>Деякі звіти про валідацію аналізу були змінені, щоб підтвердити метод у плазмі/сироватці іншого виду.</p> <p>Усі звіти містяться у відповідних підрозділах, а також протоколи.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Метою цього дослідження було оцінити та інтерпретувати фармакокінетичні параметри лікарського засобу XM02 у плазмі після щоденного підшкірного введення самцям щурів Sprague Dawley, які отримували лікування в дозі 0,5 мг/кг/добу протягом 28 днів поспіль.</p> <p>Концентрації в плазмі були однаковими у тварин в кожній точці часу, при цьому складові фармакокінетичні профілі, відповідають послідовному шаблону після одноразової та повторної дози застосування. Пікові концентрації лікарського засобу XM02 спостерігалися через 1 годину після введення дози в 1 день 1 та 28 день, з параметрами, що вказують на системний вплив (C_{max} і AUC), також дуже подібними для обох випадків. Тоді як кінцеві оцінки t_{1/2} дещо зросли з 1 дня до 28 дня (2,10 і 3,07 години відповідно), ця ~50% різниця не вважалася значущою. Тому вважалася кінетика лікарського засобу XM02 у плазмі щурів залишалася незмінною після повторного підшкірного введення</p>
<p>3) розподіл</p>	<p>Метою цього дослідження було оцінити та інтерпретувати фармакокінетичні параметри лікарського засобу XM02 у плазмі після щоденного підшкірного введення самцям щурів Sprague Dawley, які отримували лікування в дозі 0,5 мг/кг/добу протягом 28 днів поспіль.</p> <p>Концентрації в плазмі були однаковими у тварин в кожній точці часу, при цьому складові фармакокінетичні профілі, відповідають послідовному шаблону після одноразової та повторної дози застосування. Пікові концентрації лікарського засобу XM02 спостерігалися</p>

	<p>через 1 годину після введення дози в 1 день 1 та 28 день, з параметрами, що вказують на системний вплив (C_{max} і AUC), також дуже подібними для обох випадків. Тоді як кінцеві оцінки $t_{1/2}$ дещо зросли з 1 дня до 28 дня (2,10 і 3,07 години відповідно), ця ~50% різниця не вважалася значущою. Тому вважалася кінетика лікарського засобу XM02 у плазмі щурів залишалася незмінною після повторного підшкірного введення.</p>
4) метаболізм	<p>Метою цього дослідження було оцінити та інтерпретувати фармакокінетичні параметри лікарського засобу XM02 у плазмі після щоденного підшкірного введення самцям щурів Sprague Dawley, які отримували лікування в дозі 0,5 мг/кг/добу протягом 28 днів поспіль. Концентрації в плазмі були однаковими у тварин в кожній точці часу, при цьому складові фармакокінетичні профілі, відповідають послідовному шаблону після одноразової та повторної дози застосування. Пікові концентрації лікарського засобу XM02 спостерігалися через 1 годину після введення дози в 1 день 1 та 28 день, з параметрами, що вказують на системний вплив (C_{max} і AUC), також дуже подібними для обох випадків. Тоді як кінцеві оцінки $t_{1/2}$ дещо зросли з 1 дня до 28 дня (2,10 і 3,07 години відповідно), ця ~50% різниця не вважалася значущою. Тому вважалася кінетика лікарського засобу XM02 у плазмі щурів залишалася незмінною після повторного підшкірного введення.</p>
5) виведення	<p>Метою цього дослідження було оцінити та інтерпретувати фармакокінетичні параметри лікарського засобу XM02 у плазмі після щоденного підшкірного введення самцям щурів Sprague Dawley, які отримували лікування в дозі 0,5 мг/кг/добу протягом 28 днів поспіль. Концентрації в плазмі були однаковими у тварин в кожній точці часу, при цьому складові фармакокінетичні профілі, відповідають послідовному шаблону після одноразової та повторної дози застосування. Пікові концентрації лікарського засобу XM02 спостерігалися</p>

	через 1 годину після введення дози в 1 день 1 та 28 день, з параметрами, що вказують на системний вплив (C _{max} і AUC), також дуже подібними для обох випадків. Тоді як кінцеві оцінки t _{1/2} дещо зросли з 1 дня до 28 дня (2,10 і 3,07 години відповідно), ця ~50% різниця не вважалася значущою. Тому вважалася кінетика лікарського засобу ХМ02 у плазмі щурів залишалася незмінною після повторного підшкірного введення
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовано
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовано
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Одноразова підшкірна ін'єкція лікарського засобу ХМ02 у дозі 3500 мкг/кг щурам породи Sprague-Dawley, з подальшим 14-денним періодом спостереження, не призвело ні до одного летального випадку під час дослідження або пов'язані з лікуванням зміни досліджуваних параметрів, у тому числі оцінених за допомогою модифікованого тесту Irwin Screen.</p> <p>Рівень дози 3500 мкг/кг не був пов'язаний з будь-якими ознаками токсичності, що підтверджується даними дослідження, відсутність будь-яких грубих небажаних явищ або гістопатологічних результатів, пов'язаних з лікуванням.</p> <p>Фармакологічно значущого впливу на центральну нервову систему не було.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Щоденна підшкірна ін'єкція лікарського засобу ХМ02 у дозах 5, 50 та 500 мкг/кг/добу протягом 26 тижнів була пов'язана переважно з остеопатією тарзального суглоба при дозі 5 мкг/кг/день і більше, що викликала необхідність евтаназії з гуманних міркувань однієї тварини в дозі 50 мкг/кг/день і 10/40 тварин при 500 мкг/кг/добу. Самці виявилися більш сприйнятливими, ніж жінки. Додаткові</p>

	<p>побічні реакції при лікуванні проявлялися у вигляді зменшення збільшення маси тіла та споживання їжі та впливу на гематологічні та клінічні біохімічні показники у тварин при дозі 50 мкг/кг/день і більше, особливо самці, відповідно до тварин, які не можуть розвиватись. Дозозалежне підвищення рівня лужної фосфатази у сироватці відповідали підвищеному утворенню кісток, що спостерігалось гістопатологічно.</p> <p>Інші результати, що відповідають фармакологічній активності (гранулоцитостимулюючий фактор) ХМ02 спостерігалися при дозах 5 мкг/кг/день і більше та включали підвищену кількість гранулоцитів, мієлоїдна гіперклітинність кісткового мозку та селезінкового екстрамедулярного кровотворення.</p> <p>Гістопатологічне дослідження органів-мішеней при низьких дозах після 4-тижневого періоду відновлення не виконано, і тому повної оборотності остеопатії тарзального суглоба бути не може підтверджено при 5 мкг/кг/день. Загалом наслідки, включаючи тяжку остеопатію, здебільшого зникли або мали тенденцію до оборотності у тварин з високими дозами після 4-тижневого періоду відновлення.</p> <p>У цьому дослідженні не вдалося визначити рівень (NOAEL).</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовано
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не засновано Не застосовано
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не застосовано
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовано


додаткові дослідження	Не застовано
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застовано
ембріотоксичність	Не застовано
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застовано
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застовано
6) місцева переносимість	Слід відмітити одноразове внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, перивенозне, внутрішньом'язове та підшкірне введення кролику лікарського засобу ХМ02 із приблизною сумарною дозою 1260 і 2460 мкг не виявлялося потенціалу подразнення (ні макроскопічного, ні мікроскопічного).
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Метою дослідження було отримати інформацію про імуногенність досліджуваного лікарського засобу ХМ02 порівняно з референтним лікарським засобом Neupogen® після щоденного підшкірного введення щурам протягом 4 тижнів перерваним 2-тижневим періодом без лікування та для оцінки оборотності будь-якого ефекту наприкінці 2-тижневого періоду спостереження. Зазначені фармакодинамічні ефекти досліджуваного лікарського засобу ХМ02 та референтного лікарського засобу Нейпоген® полягали в посиленні кількості лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів і ретикулоцитів та незначного збільшення лімфоцитів, моноцитів, еозинофільних і базофільних гранулоцитів і великих незабарвлених

	<p>клітини. Кількість еритроцитів і тромбоцитів була знижена у самців і самок тварин, які отримували досліджуваний лікарський засіб ХМ02 у високих дозах та у самців тварин, які отримували високі дози референтного лікарського засобу Нейпоген®.</p> <p>Біохімічні показники виявили підвищення плазмової активності лужної фосфатази при застудванні всіх доз; спостерігалось збільшення селезінки при застудванні високих доз у досліджуваному лікарському засобі ХМ02 та у референтному лікарському засобі Нейпоген®.</p> <p>Відмічено дозозалежне збільшення відносної та абсолютної маса селезінки для самців і самок тварин наприкінці 8-го тижня дослідження при застудванні всіх рівнів доз.</p> <p>Більшість змін зникли в кінці періоду лікування або періоду подальшого спостереження.</p> <p>Усі зміни, що спостерігалися, пояснювалися прямими та адаптивними реакціями організму на масивний нейтропенічний імпульс, визваний G-CSF, особливо в групах високих доз, і зазвичай спостерігаються після застудвання G-CSF.</p> <p>Концентрації в плазмі показали дозозалежний вплив на тваринах лікарського засобу ХМ02 та референтного лікарського засобу Нейпогену® після підшкірного введення. Значення AUC на 42-й день дослідження порівняно зі значеннями AUC у 1-й день дослідження були дещо збільшені, що вказує на незначне зменшення кліренсу з часом і, отже, невелике накопичення з часом для високих доз.</p> <p>Середній період напіввиведення з плазми коливався від 1,06 до 2,65 години для досліджуваного лікарського засобу ХМ02 і 1,06 до 1,89 години для референтного лікарського засобу Нейпоген®.</p>
імунотоксичність	Не застосовано

дослідження механізмів дії	Не застосовано
лікарська залежність	Не застосовано
токсичність метаболітів	Не застосовано
токсичність домішок	Не застосовано
інше	Не застосовано
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні фармакодинамічні дослідження показали, що усі зазначені результати були спричинені фармакодинамічним ефектом досліджуваного лікарського засобу. Не було виявлено різниці в профілі безпеки щодо фармакодинамічних ефектів або токсичності між досліджуваним лікарським засобом ХМ02 та реферетним лікарським засобом Нейпоген®. Відсутність токсичності була тим фактором, що дозволив перейти до проведення дослідження Фази І на людях.
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Співак В.В. (П. І. Б.)

	<ul style="list-style-type: none"> - підшкірної (п.к.) одноразової ін'єкції 5 мкг/кг ХМ02 і Neupogen® (підгрупа 3) - підшкірної одноразової ін'єкції 10 мкг/кг ХМ02 та Neupogen® (підгрупа 4) • Продемонстрування еквівалентності ХМ02 та Neupogen®. • Порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів 5 мкг/кг та 10 мкг/кг доз ХМ02 після одноразової внутрішньовенної інфузії або підшкірної одноразової ін'єкції. • Збір даних щодо переносимості та безпеки.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноразове, одностороннє сліпе, рандомізоване, 2-періодне, подвійне перехрестне, вісім лікувань та дві послідовності з принаймні 3 тижнями вимивання проведено в чотирьох підгрупах по 36 досліджуваних суб'єктів у кожній підгрупі
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки європеїдної раси віком від 18 до 45 років
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ХМ02, розчин для ін'єкцій або інфузій по 48 млн МО/0,8 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нейпоген [®] , 30 млн МО/0,5 мл або 48 млн МО/0,5 мл розчин для ін'єкцій
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Фармакокінетика</i> Первинні цільові параметри: AUC_(0-t) для ХМ02 та Neupogen® Вторинні цільові параметри: AUC_(0-∞), C_{max}, t_{max} і t_{1/2} для ХМ02 та Neupogen®</p> <p><i>Фармакодинаміка</i> Параметри фармакодинамічної абсолютної кількості нейтрофілів (ANC AUC_{0-t}, ANC_{max} та ANC_{tmax}) ХМ02 та Neupogen®. [Оскільки ANC і CD34+ є ендогенними, оцінки для λz були неможливі, тому в цьому звіті не наведено екстрапольованих площ і періодів напіврозпаду. Корекція вихідного рівня за допомогою значення перед дозою є недоцільною через внутрішньосуб'єкту варіабельність цього значення.]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фармакодинамічні параметри клітин CD34+ (CD34+AUC_{0-t}, CD34+_{max} і CD34+t_{max}). • Порівняння фармакокінетичних та

	фармакодинамічних параметрів 5 мкг/кг і 10 мкг/кг ХМ02.
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг побічних ефектів, клінічних лабораторних параметрів (гематології, коагуляції, серології, клінічної хімії та аналізу сечі), життєво важливих ознак, електрокардіограми (ЕКГ), фізичного огляду, включаючи вагу тіла
18. Статистичні методи	<p>Статистичний метод базувався на 90% довірчому інтервалі для співвідношення середніх(досліджуваний препарат/препарат порівняння Т/Р) для логарифмічних та не логарифмічних перетворених параметрів. Шуірмана процедура двох односторонній випробувань та нульова гіпотеза біоеквівалентності на рівні значущості 5% була застосована. Нормальність залишків перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Вілکا.</p> <p>Для всіх підгруп 90% довірчий інтервал був в межах 80-125% для ANC AUC_{0-t} та ANC_{max}, та в межах 80-125% для CD34+AUC_{0-t} і CD34+макс.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	чоловіки та жінки європеїдної раси віком від 18 до 45 років
20. Результати ефективності	<p><i>Фармакокінетичні результати:</i> Досліджуваний лікарський засіб ХМ02 був біоеквівалентний до Neupogen® у дозах 5 мкг/кг або 10 мкг/кг після внутрішньовенної одноразової інфузії або підшкірної одноразової ін'єкції для основного фармакокінетичного параметру AUC(0-t).</p> <p><i>Фармакодинамічні результати:</i> Фармакодинамічна відповідь на ANC та CD34+ для ХМ02 була еквівалентною для AUC(0-t) і C_{max} до Нейпогену® у дозах 5 мкг/кг або 10 мкг/кг після внутрішньовенної одноразової інфузії або підшкірної одноразової ін'єкції.</p>
21. Результати безпеки	Одноразова доза ХМ02 або Neupogen®, що вводилась підшкірно або внутрішньовенно 5 мкг/кг або 10 мкг/кг добре переносилась. Побічні ефекти, клінічні лабораторні параметри, життєво важливі показники, ЕКГ,

	та фізичний огляд показав хорошу переносимість.
22. Висновок (заклучення)	<p>На підставі отриманих результатів досліджуваний лікарський засіб ХМ02, розчин для ін'єкцій або інфузій по 48 млн МО/0,8 мл та порівняльний Нейпоген[®], 30 млн МО/0,5 мл або 48 млн МО/0,5 мл розчин для ін'єкцій є біоеквівалентними у здорових суб'єктів</p> <p>Це дослідження продемонструвало, що досліджуваний ЛЗ ХМ02, розчин для ін'єкцій або інфузій по 48 млн МО/0,8 мл та референтний ЛЗ Нейпоген[®], 30 млн МО/0,5 мл або 48 млн МО/0,5 мл розчин для ін'єкцій були біоеквівалентними при дослідженні у здорових людей чоловічої та жіночої статі</p>
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	

Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ФІЛГРАСТИМ-ВІСТА, розчин для ін'єкцій або інфузій по 30 млн МО/ 0,5 мл або по 48 млн МО/0,8 мл
2. Заявник	Товариство з обмеженою відповідальністю «БУСТ ФАРМА»
3. Виробник	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження фармакодинамічних та фармакокінетичних параметрів досліджуваного лікарського засобу ХМ 02 та порівняльного лікарського засобу Філграстим при застосуванні у здорових добровольців (кодовий номер дослідження: ХМ02-01-LT)
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	11.11.2003-05.06.2006
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Литва
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних – 56; досліджувані у Групі А – 28; досліджувані у Групі В – 28.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі: Порівняння фармакодинамічних параметрів (ANC_{max} , ANC AUC, $ANC t_{max}$) ХМ02 та Філграстиму після підшкірного введення 5 мкг/кг або 10 мкг/кг у здорових чоловіків. Вторинні цілі: Порівняння фармакокінетичних параметрів (C_{max} , AUC, t_{max} , $t_{1/2}$, λ_z) ХМ02 та Філграстиму після підшкірного введення 5 мкг/кг або 10 мкг/кг у здорових чоловіків; Збір даних щодо переносимості та безпеки; Розрахунок відносної біодоступності (F)

	досліджуваного лікарського засобу ХМ02 порівняно з Філграстимом; Порівняння фармакодинамічних і фармакокінетичних параметрів 5 мкг/кг і 10 мкг/кг дози лікарського засобу ХМ02.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, одностороннє сліпе, перехресне з двома періодами, клінічне дослідження фази I у двох групах, що складається з двох періодів лікування з двотижневим періодом вимивання між процедурами. 56 добровольців були віднесені до однієї з двох груп лікування та отримували 5 мкг/кг (група А), або 10 мкг/кг (група В) досліджуваного лікарського засобу ХМ02 та порівняльного лікарського засобу Філграстиму у випадково призначеній перехресній послідовності.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки європеїдної раси віком від 19 до 45 років
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ХМ02, розчин для ін'єкцій або інфузій по 48 млн МО/0,8 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Філграстим, 48 млн МО/0,5 мл розчин для ін'єкцій
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Основною змінною ефективності є ANC, визначений із зібраних зразків крові через 0, 30, 60, 90 хв, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 32, 40, 48, 72 і 96 годин після введення ін'єкцій. Вторинною змінною ефективності є концентрація G-CSF у сироватці крові, визначена за зразками зібраних через 0, 30, 60, 90 хвилин, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 та 48 годин після введення ін'єкцій.
17. Критерії оцінки безпеки	Критеріями оцінки безпеки є кількість ПР, тяжкість ПР, кількість ПР які потребують супутнього лікування, припинення лікування через побічні реакції, аномальні зміни в лабораторних показниках, життєво важливі показники, УЗД черевної порожнини селезінки та ЕКГ.
18. Статистичні методи	Фармакокінетика та фармакодинаміка: ANOVA з 90% довірчими інтервалами оцінювали на основі відношення тесту до

	<p>еталонного логарифмічного перетворення $ANC AUC_{0-t}$, $ANC AUC_{0-\infty}$, $ANC C_{max}$, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ і C_{max}. Статистична порівняльність без логарифмічного перетворення $ANC t_{max}$ та параметри t_{max}, $t_{1/2}$, λ_z також були протестовані.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>чоловіки європейської раси віком від 18 до 45 років</p>
20. Результати ефективності	<p>Відносна біодоступність (F) досліджуваного лікарського засобу ХМ02 порівняно з порівняльним лікарським засобом Філграстимом становила 1,12 після введення 5 мкг/кг та 1,04 – після введення дози 10 мкг/кг.</p>
21. Результати безпеки	<p>Разові дози 5 мкг/кг або 10 мкг/кг досліджуваного лікарського засобу ХМ02 або порівняльного лікарського засобу Філграстиму були безпечними та добре переносилися. В загалом зареєстровано 75 ПР у 31 суб'єкта (55,4% від загальної кількості суб'єктів). У групі А — 37 ПР у 16 суб'єктів (57,1 %), а в групі В — 38 ПР у 15 суб'єктів (53,6 %).</p> <p>Найчастішими ПР були: головний біль (22 ПР), еритроцитурія (9 ПР) та міалгія (6 ПР). Загалом 40 ПР (53,3% від загальної кількості ПР) були визнані ймовірними і, ймовірно, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом: 10 суб'єктів у групі А зазнали 18 побічних реакцій (48,6% ПР у групі А) та 12 осіб у групі В – 22 ПР (57,8% ПР у групі В).</p> <p>Найбільш поширеною побічною реакцією, пов'язаною з досліджуваним лікарським засобом, був головний біль – 22 ПР, з них 10 ПР у групі А, 12 ПР у групі В.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Дослідження демонструє, що фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри дози 5 мкг/кг та дози 10 мкг/кг досліджуваного лікарського засобу ХМ02 та порівняльного лікарського засобу Філграстиму еквівалентні в обох групах дозування. У групі А (5 мкг/кг) усі первинні логарифмічні та не логарифмічні параметри знаходяться 80–125% в діапазоні прийнятності 90% довірчого інтервалу. У Групі В (10 мкг/кг) усі логарифмічні</p>


	<p>параметри знаходяться в діапазоні прийнятності 80-125%. Відносна біодоступність (F) досліджуваного лікарського засобу ХМ02 порівняно порівняльним лікарським засобом Філграстимом становила 1,12 у Групі А та 1,04 у групі В. Лікування в обох групах було безпечним та добре переносилося без особливих відмінностей між групами.</p>
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">_____ (Підпис) Співак В.В. (П.І.Б.)</p> 

Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ФІЛГРАСТИМ-ВІСТА, розчин для ін'єкцій або інфузій по 30 млн МО/ 0,5 мл або по 48 млн МО/0,8 мл
2. Заявник	Товариство з обмеженою відповідальністю «БУСТ ФАРМА»
3. Виробник	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
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	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека досліджуваного лікарського засобу ХМ02 порівняно з референтним лікарським засобом Філграстимом у пацієнтів із раком молочної залози, які отримують хіміотерапію. Багатонаціональне, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження (кодовий номер дослідження: ХМ02-02-INT)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	30.12.2004-26.09.2005
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Білорусь, Словенія, Південна Африка, Бразилія, Чилі, росія, Угорщина, Литва, Румунія та Польща
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних – 378
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі <ul style="list-style-type: none"> • Підтвердження чутливості аналізу щодо тривалості тяжкої нейтропенії (DSN) шляхом порівняння досліджуваного лікарського засобу ХМ02 з плацебо в циклі 1. • Демонстрація еквівалентності досліджуваного лікарського засобу ХМ02 з референтним лікарським засобом Філграстимом (Neupogen™ - Amgen) у пацієнтів з раком молочної залози під час першого циклу хіміотерапії (CTX) щодо

	<p>первинної кінцевої точки, DSN у циклі 1, визначається як нейтропенія 4 ступеня з абсолютною кількістю нейтрофілів (ANC) $<0,5 \times 10^9/\text{л}$.</p> <p>Вторинні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Демонстрація ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу XM02 порівняно з референтним лікарським засобом Філграстимом у пацієнтів із раком молочної залози під СТХ, на основі вторинних кінцевих точок. • Оцінка фармакокінетичних (ФК) властивостей досліджуваного лікарського засобу XM02 порівняно з референтним лікарським засобом Філграстимом.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатонаціональне, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження III фази.
12. Основні критерії включення	Пацієнти жіночої та чоловічої статі будь-якої національності з діагнозом рак молочної залози.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	XM02, розчин для ін'єкцій або інфузій по 48 млн МО/0,8 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Філграстим, (Neupogen™ - Amgen) 48 млн МО/0,5 мл розчин для ін'єкцій
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> • DSN у циклі 1, визначається як кількість днів з нейтропенією 4 ступеня з ANC $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ <p>Вторинні кінцеві точки ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота спостережуваної фебрильної нейтропенії (ФН) (спостережувана ФН визначається як температура тіла $>38,5^\circ\text{C}$ протягом 1 години, виміряно в пахвовій западині каліброваним стандартним пристроєм, і ANC $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ (обидва вимірюють в один день) і протоколом, визначеним FN (прийом системних антибіотиків) за циклом і через всі цикли • DSN у 2-4 циклах • Найнижча глибина ANC у циклах з 1 по 4 • Час відновлення ANC у циклах 1–4 • Смертність
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві точки безпеки

	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні реакції • Лабораторна оцінка безпеки • Медичний огляд • Реакції в місці ін'єкції • Життєво-важливі ознаки • Показники ECOG • Імуногенність (утворення антитіл проти досліджуваного препарату)
18. Статистичні методи	<p>По-перше, чутливість аналізу щодо DSN у циклі 1 була підтверджена шляхом порівняння досліджуваного лікарського засобу XM02 з плацебо. Якщо ця різниця була значущою (коваріаційний аналіз [ANCOVA], двосторонній $p \leq 0,05$ з коротшим DSN для XM02), була оцінена еквівалентність між досліджуваним лікарським засобом XM02 і референтним лікарським засобом Філграстимом. Щоб показати еквівалентність між XM02 і Філграстимом, 95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці в DSN у циклі 1 мав повністю відповідати в діапазоні еквівалентності [-1 день, +1 день]. Максимальною вважалася різниця в 1 день клінічно прийнятна різниця. Набір за протоколом (PP) був основним набором для аналізу ефективності порівняння досліджуваного лікарського засобу XM02 з референтним лікарським засобом Філграстимом, але послідовні результати повинні бути знайдені в повному аналізі (FA), встановленому для підтримки еквівалентності. Порівняння XM02 з плацебо базувалося в основному на наборі FA. Весь аналіз вторинних кінцевих точок проводився без альфа-коригування та інтерпретувався як описовий/пошуковий аналіз. Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики. Крім того, частоту побічних реакцій, що виникли під час лікування (TEAE), порівнювали для досліджуваного лікарського засобу XM02 з референтним лікарським засобом Філграстимом, використовуючи точний критерій Фішера (двосторонні р-значення).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти жіночої та чоловічої статі будь-якої національності з діагнозом рак молочної залози.
20. Результати ефективності	ANOVA досліджуваного лікарського засобу

	<p>XM02 порівнюючи зреферентним лікарським засобом Філграстимом не показав істотних відмінностей щодо відносної біодоступності двох лікарських засобів у вираженні C_{max}, AUC_{0-12} та AUC_{0-24}.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Жодних серйозних або клінічно значущих побічних реакцій не відбулося під час проведення дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Було підтверджено чутливість аналізу щодо DSN у циклі 1 для досліджуваного лікакарського засобу XM02 порівняно з плацебо.</p> <ul style="list-style-type: none"> • XM02 та Філграстим значно ефективніші, ніж плацебо, у зниженні DSN у 1 циклі СТХ у хворих на рак молочної залози. • XM02 настільки ж ефективний, як і Філграстим, у зниженні DSN у 1 циклі СТХ у пацієнтів із раком молочної залози. • XM02 та Філграстим мають подібний вплив на частоту FN і час до відновлення ANC. • XM02 та Філграстим мають схожі РК профілі. • XM02 та Філграстим мають подібні профілі безпеки
<p>Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">  (Підпис) Співак В.В. (П. І. Б.) </p>

Звіт про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ФІЛГРАСТИМ-ВІСТА, розчин для ін'єкцій або інфузій по 30 млн МО/ 0,5 мл або по 48 млн МО/0,8 мл
2. Заявник	Товариство з обмеженою відповідальністю «БУСТ ФАРМА»
3. Виробник	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність досліджуваного лікарського засобу ХМ02 у пацієнтів з дрібноклітинним або недрібноклітинним раком легені, які отримують хіміотерапію на основі платини. Багатонаціональне, багаточентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження (кодовий номер дослідження: ХМ02-03-INT)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	30.12.2004-26.12.2005
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Білорусь, Словенія, Португалія, Бразилія, Чилі, росія, Угорщина, Литва, Канада, Румунія та Польща
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних – 260
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі • Демонстрація безпеки досліджуваного лікарського засобу ХМ02 при введенні протягом максимум шести циклів хіміотерапії (СТХ) у пацієнтів з раком легенів. Вторинні цілі • Демонстрація ефективності досліджуваного лікарського засобу ХМ02 (у першому циклі порівняно з референтним лікарським засобом Філграстимом) у пацієнтів з раком легенів.

	<ul style="list-style-type: none"> Оцінка фармакокінетичних властивостей досліджуваного лікарського засобу ХМ02 порівняно з референтним лікарським засобом Філграстимом.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатонаціональне, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження III фази.
12. Основні критерії включення	Пацієнти жіночої та чоловічої статі будь-якої національності з діагнозом рак легенів
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ХМ02, розчин для ін'єкцій або інфузій по 48 млн МО/0,8 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Філграстим, (Neupogen™ - Amgen) 48 млн МО/0,5 мл розчин для ін'єкцій
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> Тривалість тяжкої нейтропенії (ДСН) у 1 та 4 циклах Частота спостережуваної фебрильної нейтропенії (ФН) (спостережувана ФН визначається як температура тіла >38,5°C протягом 1 години, виміряно в пахвовій западині каліброваним стандартним пристроєм, і ANC <0,5 x 10⁹/л, обидва виміряні в той самий день) і протоколу, визначеного FN (прийом системних антибіотиків) за циклом і за всіма циклами Найнижча глибина ANC у циклах 1 і 4 Час до відновлення ANC у циклах 1 і 4 Смертність
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> Побічні реакції Лабораторна оцінка безпеки Медичний огляд Реакції в місці ін'єкції Життєво-важливі ознаки Показники ECOG Імуногенність (утворення антитіл проти досліджуваного препарату)
18. Статистичні методи	Усі аналізи безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики. Крім того, частоту побічних реакцій, що виникли під час лікування (TEAE), порівнювали для ХМ02 та Філграстиму, використовуючи точний критерій Фішера (двосторонні р-значення). Тест Вілкоксона використовувався для порівняння змін лабораторії безпеки параметрів від базової лінії між 2 активними групами.

Звіт про клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	ФІЛГРАСТИМ-ВІСТА, розчин для ін'єкцій або інфузій по 30 млн МО/ 0,5 мл або по 48 млн МО/0,8 мл
2. Заявник	Товариство з обмеженою відповідальністю «БУСТ ФАРМА»
3. Виробник	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) згідно з пунктом 1 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність досліджувального лікарського засобу ХМ02 у пацієнтів з неходжкінською лімфомою при прийомі хіміотерапії Багатонаціональне, багаточентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження (кодовий номер дослідження: ХМ02-04-INT)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	30.12.2004-27.03.2006
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Білорусь, Португалія, Бразилія, Чилі, <u>росія</u> , Угорщина, Литва, Румунія
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість досліджуваних – 100
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі <ul style="list-style-type: none"> • Демонстрація безпеки ХМ02 при застосуванні протягом максимум 6 циклів у пацієнтів із неходжкінською лімфомою (НХЛ) отримуючі хіміотерапію (ХТХ) за циклофосфамід-гідроксидауноміцин-онковін-преднізолон (СНОР) схемі. Вторинні цілі <ul style="list-style-type: none"> • Демонстрація ефективності ХМ02 (у першому циклі порівняно з Філграстимом) у пацієнтів з НХЛ. • Оцінка фармакокінетичних (ФК)

	властивостей ХМ02 порівняно з Філграстимом.	3
11. Дизайн клінічного випробування	Багатонаціональне, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження III фази.	
12. Основні критерії включення	Пацієнти будь-якого етнічного походження з агресивною НХЛ	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ХМ02, розчин для ін'єкцій або інфузій по 48 млн МО/0,8 мл	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Філграстим, (Neupogen™ - Amgen) 48 млн МО/0,5 мл розчин для ін'єкцій	
15. Супутня терапія	-	
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Тривалість тяжкої нейтропенії (ДСН) у 1 та 4 циклах • Частота спостережуваної фебрильної нейтропенії (ФН) (спостережувана ФН визначається як температура тіла >38,5°C протягом 1 години, виміряно в пахвовій западині каліброваним стандартним пристроєм, і ANC <0,5 x 10⁹/л, обидва виміряні в той самий день) і протоколу, визначеного FN (прийом системних антибіотиків) за циклом і за всіма циклами • Найнижча глибина ANC у циклах 1 і 4 • Час до відновлення ANC у циклах 1 і 4 • Смертність 	
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні реакції • Лабораторна оцінка безпеки • Медичний огляд • Реакції в місці ін'єкції • Життєво-важливі ознаки • Імуногенність (утворення антитіл проти досліджуваного препарату) 	
18. Статистичні методи	Усі аналізи безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики. Крім того, частоту побічних реакцій, викликаних лікуванням (TEAE), порівнювали між ХМ02 і Філграстимом/ХМ02 групами з використанням точного критерію Фішера (двосторонні р-значення). Для порівняння використовувався тест Вілкоксона, зміни лабораторних параметрів безпеки порівняно з вихідним рівнем між 2 активними групами. Набір за протоколом (PP) був основним набором для аналізу для порівняння ефективності досліджуваного лікарського засобу ХМ02 з референтним лікарським	

	<p>засобом Філграстимом, але послідовні результати повинні бути знайдені для повного набору аналізу (FA). Аналіз коваріації (ANCOVA) був застосований для DSN, найнижчого рівня ANC і часу до відновлення ANC. Були проведені всі аналізи кінцевих точок ефективності без альфа-коригування та були інтерпретовані як описовий/дослідницький аналіз. Аналізи були повторені стратифіковано за країнами та супутнім лікуванням ритуксимабом. Випадки ФН порівнювали між XM02 і Філграстим/XM02 групами за допомогою тесту Кохрена-Мантела-Гензеля.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти будь-якого етнічного походження з агресивною НХЛ
20. Результати ефективності	ANOVA досліджуваного лікарського засобу XM02 порівняно з референтним лікарським засобом Філграстимом не виявив істотних відмінностей щодо відносної біодоступності двох препаратів у першому та другому профілю циклу 1, тобто геометричні середні значення AUC_{0-12} , AUC_{0-24} та C_{max} були дуже подібними в групах XM02 та Філграстим.
21. Результати безпеки	Жодних серйозних або клінічно значущих побічних реакцій не відбулося під час проведення дослідження.
22. Висновок (заключення)	<p>Досліджуваний лікарський засіб XM02 є безпечним і добре переноситься при введенні протягом максимум 6 циклів (CTX) пацієнтами з НХЛ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • XM02 і Філграстим мають подібні ефекти щодо DSN, частоти FN, ANC найнижчого рівня та часу до відновлення ANC у циклі 1 під час CTX у пацієнтів з НХЛ. • XM02 і Філграстим мають подібний ФК профіль.
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис) Сывак В.В. (П.І.Б.)</p> 