Күні \_\_\_\_\_\_\_ Мөр орны

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Министерства здравоохранения Республики

**Дәрілік препараттың қауіпсіздігі, тиімділігі мен сапасы жөніндегі жиынтық есеп**

Есептен құпия ақпарат жойылды

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препараттың атауы | Симпони® |
| Өндіруші | Бакстер Фармасьютикал Солюшнз ЛЛС |
| Елі | АМЕРИКА ҚҰРАМА ШТАТТАРЫ |

1. Рәсімі туралы анықтамалық ақпарат

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Мемлекеттік тіркеу кезінде дәрілік заттың сараптамасын жүргізуге тіркеу құжатын беру |

2. Ғылыми талқылау

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері | |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция:шығу тегі, сапасы туралы мәліметті талдау субстанцияны пайдалану мүмкіндігі туралы қорытынды | Белсенді фармацевтикалық субстанция ретінде – голимумаб пайдаланылады. БФС физикалық-химиялық қасиеттері туралы ақпарат субстанциялардың сапасын фармакопеялық талаптарға растау үшін жеткілікті көлемде ұсынылған. Үш бірізді серияға ұсынылған талдау сертификаттары сапа тұрақтылығын дәлелдейді және өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталады және процесс бақылауда болады. Ұсынылған деректер субстанцияның сапасын және қолданылатын талдау әдістерінің барабарлығын толық растайды. БФС дайын өнімде қолдану үшін ұсынылады. |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: сапасы, саны туралы мәліметтерді пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылармен талдау | Препараттың құрамында Қазақстан Республикасының аумағында қолдануға тыйым салынған қосалқы заттар жоқ; бояғыштар, адам немесе жануар тектес қосалқы заттар пайдаланылмайды. Барлық қосалқы заттардың сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкес келеді, бұл әрбір зат үшін талдау сертификаттарымен расталған (ЕФ 9.5, БФ 2017). Құрамы жүргізілген фармацевтикалық әзірлеу барысында іріктелді, таңдау әрбір заттың функционалдық мақсатына сәйкес негізделді, |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Өндірісі туралы қорытынды | GMP талаптарын қанағаттандыратын өндіріс процесінде өндіріс және бақылау процесінің толық сипаттамасы ұсынылған. Валидациялық сынақтардың нәтижелері өндірістік процесс тұрақты екенін көрсетеді және дайын өнімге фирманың ерекшелігінің барлық параметрлері бойынша сәйкес келетін сериядан серияға дайын өнім алуға мүмкіндік береді . |
| Сапасының өзіндік ерекшелігі | ЕФ 9.5 стандарттары және ICH Q2, Q6A, Q3А басшылығы шеңберінде өзіндік ерекшеліктің ұсынылған негіздемесі препараттың сапасы және талдаудың қолданылатын әдістерінің барабарлығын дәлелдейді.  Талдамалық әдістемелердің жүргізілген валидациясының нәтижелері мәлімделген дәрілік заттың сапасын әдеттегі бақылауы үшін әдістемелерді қолдану мүмкіндігін растайды.  Үш бірізді серияға ұсынылған талдау сертификаттары өнімнің сапасы мен біртектілігі сериядан серияға дейін сақталатынын және процесс бақылауда екенін дәлелдейді. |
| Тұрақтылық | Тұрақтылықты сынау ICH Q1A (R2), Q1C талаптарға сәйкес жүргізілді. Бастапқы қаптама мәлімделген деректерге сәйкес келеді.  Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелеріне сәйкес дайын препарат сапасының сыни көрсеткіштерінің елеулі өзгерістері байқалмайды.  1. Сипаттамасы өзіндік ерекшелік талаптарына сәйкес келеді;  2. Қоспалардың құрамы өзіндік ерекшелік шегінде болады;  3. Әсер етуші заттың сандық құрамының елеулі өзгерістері байқалмайды.  Препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері мәлімделген 2 жыл сақтау мерзімдерін растайды. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Клиникаға дейінгі бағдарлама ICH S6 нұсқаулығына сәйкес орындалған: биотехнологиялық препараттардың қауіпсіздігін клиникаға дейінгі бағалау. Клиникаға дейінгі деректер қайта дозалау, репродуктивті уыттылық және жатырішілік дамуға қолайсыз әсер ету кезінде уыттылықты зерттеу, оның ішінде фармакологиялық қауіпсіздікті бағалау негізінде адам үшін ешқандай ерекше қауіптілікті көрсетпейді.  Мутагендігін, жануарлардың фертильділігіне әсерін зерттеу және голимумабтың канцерогендігін ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілген жоқ.  ФНО-α функционалдық белсенділігін селективті тежейтін ұқсас антиденелерді енгізу аясында тышқандарда фертильділік пен жалпы репродуктивті функцияны зерттеген кезде, жүкті тышқандар саны азайды.  Бұл еркек және/немесе ұрғашыларға әсер ететіні белгісіз. Ұқсас антиденелерді енгізгеннен кейін тышқандарда жүргізілген қашықтан уыттылықты зерттеуде, сондай-ақ Cynomolgus маймылдарындағы голимумабты зерттеуде жүктілік үшін уыттылық, эмбриоуыттылық немесе тератогендік әсер белгілері анықталмаған.  Голимумаб клиникаға дейінгі бағдарламасы препаратты клиникалық әзірлеу негізі үшін жеткілікті көлемде орындалған. |
| 2.3 | Клиникалық аспектілер | Голимумаб-альфа некроз (TNFα) адам факторының моноклоналды антиденелері. TNFα-ревматоидты артрит (РА) және юиа ювенильді идиопатиялық артрит сияқты аурудың патофизиологиясына тартылған TNFα жоғары деңгейдегі қабынудың негізгі медиаторы. TNFα белсенділігін блоктау TNFΑ шамадан тыс туындаған зиянды әсерлердің алдын алады.  Симпони препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі 173 балада(2 жастан 17 жасқа дейін), препаратты тоқтатумен (GO-KIDS) рандомизацияланған, қос кез келген таңдаумен, плацебо-бақыланатын зерттеулерде белсенді пЮИА бар кем дегенде 5 белсенді буынды қатыстыра отырып және метотрексатқа барабар емес жауап бере отырып бағаланды. ЮИА (оң немесе теріс ревматоидты факторы бар полиартрит, ауқымды олигоартрит, қандай да бір белсенді жүйелік симптомдарсыз жасөспірімдер псориатикалық артрит немесе жүйелік ЮИА) полиартикулярлық нұсқасы бар балалар зерттеуге енгізілді. Белсенді буындардың бастапқы орташа саны 12 болды, ал орташа РРБ 0.17 мг/дл.  Зерттеудің 1 бөлімі 16 апталық ашық фазадан тұрады, онда зерттеуге енгізілген 173 бала әр 4 апта сайын тері астына 30 мг/м2 (ең көп 50 мг) дозада Симпони препаратын және метотрексатты алды. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | 16-шы аптада американдық ревматологтар алқасының (ACR Ped) 30 педиатриялық өлшемдеріне сәйкес емдеуге жауаптың бағалануына жеткен 154 балада препаратты тоқтатумен рандомизацияланған фазада зерттеудің 2-бөліміне енгізілді және Симпони препаратын 30 мг/м2 (максимум 50 мг) + метотрексат, немесе әр 4 апта сайын плацебо + метотрексат дозасында алды.  Аурудың асқынуынан кейін балалар Симпони препаратын 30 мг/м2 дозада (максимум 50 мг) + метотрексат алды. 48-ші аптада балалар ұзақ мерзімді қосымша зерттеуге кірді.  Бұл зерттеуде балалар 4-ші аптада ACR Ped 30, 50, 70 және 90 өлшемшарттары бойынша жауаптарды көрсетті.  16-аптада балалардың 87% - ы ACR Ped 30 жауап, сондай-ақ 79%, 66% - ы және балалардың 36% - ы ACR Ped 50, ACR Ped 70 және ACR Ped 90 жауаптары байқалды. 16-аптада, балалардың 34% - да мынадай көрсеткіштердің барлығымен анықталатын белсенді емес ауру байқалды: белсенді артриті бар буындардың болмауы; қызба, бөртпе, серозит, спленомегалия, гепатомегалия немесе ЮИА жататын жайылған лимфаденопатияның болмауы; белсенді увеиттің болмауы; ЭТЖ қалыпты көрсеткіші (<20 мм/сағ) немесе СРБ (<1,0 мг/дл); дәрігердің аурудың белсенділігін жалпы бағалауы (vas-ға≤5 мм);); таңғы көбею ұзақтығы <15 минут.  16-шы аптада ACR Ped барлық компоненттері бойынша бастапқы мәндермен салыстырғанда клиникалық маңызды жақсартулар көрсетілді.  Бастапқы түпкіліктің нәтижесі бар емдеу өлшемшарттары бойынша ACR Ped 30 16-шы аптада болмауы және асқыну аурулары арасында 16-шы және 48-ші апта арасында қол жеткізілді. Балалардың басым бөлігінде 16-шы және 48-ші апта арасында асқынулар байқалмады (Симпони + метотрексат тобында 59% және плацебо + MTX тобында 53%; р = 0.41).  Бастапқы АЖР-ге байланысты бастапқы түпкілікті нүктені талдау (<1 мг/дл салыстырғанда≥1 мг/дл) алдын ала берілген кіші топтарда плацебо + метотрексат тобында бастапқы мәні СРБ ≥1 мг/дл Симпони + метотрексат алған емделушілермен салыстырғанда асқынудың жоғары деңгейін көрсетті (40% - бен салыстырғанда 87%, р = 0.0068).  Тиісінше, Симпони + метотрексат тобында және плацебо + метотрексат тобында ACR Ped 30 еміне жауап және Симпони + метотрексат тобында және плацебо + метотрексат тобында 40% және 28% белсенді емес аурудың жай-күйі байқалды.  Клиникалық зерттеулер деректері көрсетілген көрсеткіш бойынша Симпонидің жақсы тиімділігін және қолайлы қауіпсіздік деңгейін көрсетеді. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.4 | Пайда-қауіпті бағалау | Препаратты дәрігердің тағайындауына сәйкес қолданған және нұсқаулықты сақтаған жағдайда "пайда/қауіп" арақатынасы қолайлы. Препарат 2 жастан асқан балаларда полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артритті емдеу үшін қолданылады.  Пайда/қауіпті бағалауды ескере отырып, препаратты белсенді затқа немесе препараттың кез келген қосымша затына жоғары сезімталдық кезінде, туберкулездегі белсенді түрдегі немесе басқа да ауыр инфекцияларда (сепсис және оппортунистік инфекциялар, орташа немесе ауыр жүрек жеткіліксіздігі кезінде (NYHA III/IV класты) тағайындау ұсынылмайды. |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау | |
| Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | ТБД фармакологиялық қөадағалау жүйесі GVP негізгі қағидаттарына сәйкес келеді. ТБЖ ұсынылды. |
| Доклинические аспекты |
| 2.6 | Босату шарттары | Рецепт бойынша |