

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу. (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Вплив на індукований гіпоксією фактор зв'язування пролілгидроксилази (HIF-PH), індукований гіпоксією фактор (HIF)-α вироблення та накопичення еритропоєтину (EPO) (<i>in vitro</i>) Механізм дії роксадустату був оцінений з використанням ферментних аналізів <i>in vitro</i>, які демонструють, що роксадустат пригнічує все три ізоформи ферментів HIF пролілгидроксилазного домену (PHD) PHD1, PHD2 і PHD3, а також фермент про-4-гідроксилази колагену (CP4H) з необхідною концентрацією для 50% інгібування (IC₅₀) – значення 1,8, 2,5, 0,19 мкмоль/л і 0,2 мкмоль/л відповідно. Неможливо визначити IC₅₀ для фактора інгібуючої HIF (FHN) з 40 мкмоль/л Fe²⁺ в досліджуваному діапазоні концентрацій (низька ефективність), попри дуже слабку активність відносно FHN (1 мкмоль/л Fe²⁺). Інгібування ферментів було конкурентним по відношенню до кетоглутарової кислоти, яка є пов'язаним субстратом HIF-PH, що підтверджує властивості роксадустату, що імітують кетоглутарову кислоту.</p> <p>Клітинні дослідження показали, що терапія роксадустатом призводить до накопичення HIF-2α, що узгоджується з пригніченням ферментів HIF-PH цими сполуками. Роксадустат також індукував продукування та секрецію EPO в супернатанті, демонструючи, що роксадустат функціонально активний в клітинах. Крім того, ці дослідження <i>in vitro</i> показали, що продукція EPO збільшується під дією роксадустату в присутності прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлини альфа (TNF-α) і інтерлейкіну-1 бета (IL-1β), які, як відомо, пригнічують викликану гіпоксією секрецію EPO, і визначається як підвищений у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН).</p> <p>Ефективність у здорових тварин (<i>in vivo</i>) Дослідження на мишах показали, що одноразова пероральна доза роксадустату в діапазоні від 6 до 60 мг/кг збільшувала рівні EPO в плазмі, що вказує на те, що роксадустат також ефективний в підвищенні активності HIF і збільшенні експресії EPO <i>in vivo</i>. Як і очікувалося, після індукованої роксадустатом секреції EPO у мишей, пероральні дози від 6 до 200 мг/кг показали посилення еритропоєзу, що складається з дозозалежного збільшення кількості ретикулоцитів, гемоглобіну (Hb) та рівня гематокриту (Hct).</p>

Мінімальна доза роксадустату, яка призводила до статистично значущого збільшення Hb після 1 тижня прийому три рази на тиждень (TIW), становила 6 мг/кг. Таким же чином еритропоетичний ефект повторного перорального введення роксадустату (30 або 60 мг/кг) протягом 4 тижнів TIW у нормальних щурів полягав у дозозалежному підвищенні рівнів Hb і Hct. Періодичне нечасте введення щурам, наприклад, один раз на тиждень, призвело до значного збільшення еритропоезу при обох рівнях доз (30 і 60 мг/кг), протестованих в цьому дослідженні. Частота дозування TIW продемонструвала ефективну відповідь по еритропоезу.

У яванських макак одноразові пероральні дози роксадустату в діапазоні від 3 до 100 мг/кг підвищували рівні *EPO* в плазмі. Хронічний пероральний прийом TIW в дозі 30 або 40 мг/кг протягом 22 тижнів призводив до стійкого збільшення рівнів Hct і Hb. Токсикологічні дослідження у мавп *Cynomolgus* показали, що введення TIW протягом 4 тижнів у дозі 30 мг/кг стимулювало еритропоез (Hct), аналогічно щоденному графіку прийому, з додатковою перевагою у вигляді значно нижчого щотижневого впливу.

Таким чином, введення роксадустату мишам, щурам і макакам *Cynomolgus* збільшувало рівні *EPO* в плазмі і згодом індукувало еритропоез, як і слід було очікувати, виходячи з його здатності збільшувати активність HIF, що було продемонстровано *in vitro*. У цих дослідженнях найнижча випробувана ефективна доза становила 6 мг/кг для мишей, 30 мг/кг для щурів і 30 мг/кг для яванських макак. Однак мінімальна ефективна доза не була повністю досліджена для кожного виду і може бути нижче випробуваних доз. Нарешті, підвищений рівень гемоглобіну спостерігався протягом декількох тижнів при хронічному переривчастому дозуванні у яванських макак, що вказує на те, що підвищений еритропоез можна підтримувати за допомогою лікування роксадустатом.

Ефективність на моделях анемії (*in vivo*)

Вплив роксадустату на анемію, пов'язану з хронічною нирковою недостатністю, вивчали на 5/6 нефректомованих щурах. Модель ниркової недостатності 5/6-ої нефректомії у щурів зазвичай використовується для вивчення хронічної ниркової недостатності та її ускладнень, включаючи анемію, що виникає в моделі. Ускладнення з ХХН, такі як аномальний метаболізм заліза, запалення, дисліпідемія та гіперхолестеринемія, які імітують аспекти ХХН - анемії та зниженої чутливості до стимуляторів еритропоезу (ЕСС), також є особливостями цієї моделі. Дана модель була використана для оцінки еритропоетичних ефектів сучасних методів лікування ХХН - анемії, таких як рекомбінантний людський *EPO* (rhEPO), а також інгібітори HIF-PH, що знаходяться в клінічній розробці. Роксадустат при прийомі всередину 5 разів на 2 тижні в дозах 20 і 40 мг/кг значно підвищував і нормалізував рівні гемоглобіну, Hct і еритроцитів (RBC) в порівнянні з контрольними групами. Роксадустат зменшив анемію, пов'язану з нефректомією (дозозалежним чином).

Щоб додатково охарактеризувати еритропоетичну ефективність роксадустату в контексті функціонального порушення метаболізму заліза, використовували модель анемії, викликану запаленням, на щурах шляхом внутрішньочеревного введення імуногенного пептидогліканового полісахариду бактеріальної клітинної стінки (PG-PS). Анемія, викликана PG-PS, схожа на анемію хронічного захворювання нирок у людини тим, що червоні кров'яні тільця стають мікроцитарними, їх тривалість життя знижена, концентрації сироваткового заліза та трансферину знижені, але ретикулоендотеліальні запаси заліза в нормі або збільшені, вироблення *EPO* притуплено, а еритропоез – пригнічений. ХХН розглядається як запальний стан, і передбачається, що функціональний дефіцит заліза є критичним шляхом, що зв'язує запалення з анемією у пацієнтів з ХХН.

	<p>Модель також використовувалася для демонстрації ефективності інших інгібіторів HIF-PH (в розробці) відповідно до ефектів HIF як на секрецію EPO, так і на метаболізм заліза. У моделі запальної анемії, викликаній внутрішньочервонною ін'єкцією PG-PS щурам, роксадустат вводили перорально TIW в дозі 40 мг/кг протягом 2 тижнів або 30 мг/кг протягом 4 тижнів; при цьому спостерігали нормалізовані показники Hb, середнього корпускулярного об'єма (MCV), і середня концентрація корпускулярного гемоглобіну (MCHC). Роксадустат в дозі TIW в дозі 30 мг/кг протягом 4 тижнів покращив рівні сироваткового заліза, знизив експресію мРНК гепсідіна і збільшив експресію мРНК ферменту редуктази заліза дуоденального цитохрому b (Dcytb) і транспортера двовалентного металу 1 (DMT1).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Зв'язування рецепторів і ферментні аналізи (<i>in vitro</i>) Роксадустат був протестований на активність щодо широкого набору периферичних і центральних мішеней ЛЗ. Роксадустат мав слабку спорідненість до рецепторів холецистокініну А (ССК_A) (IC₅₀ 9,9 мкмоль/л) і переносників норадреналіну (NE) і дофаміну (DA) (15 і 18 мкмоль/л IC₅₀ відповідно), але невелику спорідненість або її відсутність в клінічно значимому діапазоні концентрацій. Також спостерігалася слабка спорідненість до тиреоїдних рецепторів типу бета (TRβ) з частковою агоністичною активністю (EC₅₀ 0,2 мкмоль/л), але при доклінічній оцінці безпеки роксадустату не було виявлено ніяких результатів, які узгоджуються з активацією TRβ. В цілому, вторинний фармакологічний профіль не виявив очевидних ризиків для пацієнтів.</p> <p>Вплив на пероральний тест на толерантність до глюкози (<i>in vivo</i>) Пероральний тест на толерантність до глюкози у самців щурів <i>Sprague Dawley</i> (SD) показав дозозалежне зниження функції зміни рівня глюкози при повторних дозах 12,5, 25 і 50 мг/кг, а також підвищення рівня інсуліну в плазмі після 15 днів введення роксадустату TIW (при дозах 25 мг/кг і вище).</p> <p>Вплив на холестерин (<i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>) Зниження рівнів циркулюючого холестерину спостерігалася в дослідженнях токсичності на щурах і яванських макаках. У дослідженні з визначення впливу роксадустату на холестерин <i>in vivo</i> одноразове і повторне пероральне введення роксадустату в дозах 15, 30 або 60 мг/кг знижувало загальний холестерин сироватки натще, холестерин ліпопротеїнів високої щільності та холестерин ліпопротеїнів низької щільності у щурів. Паралельно встановлено, що одноразова і багаторазова доза роксадустату призводила до значного підвищення рівня тригліцеридів в сироватці крові (<i>in vitro</i>); в той час як роксадустат не пригнічував безпосередньо активність ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктази (HMGCR), було показано, що роксадустат регулює (знижує) рівні білка HMGCR за допомогою механізму, який, ймовірно, включає HIF-залежний підвищений індукований інсуліном мРНК ген 2 (Insig-2).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Серцево-судинна система. Дослідження <i>in vitro</i> (аналіз hERG) показали, що роксадустат має низький потенціал викликати відхилення на ЕКГ (подовження інтервалу QT), при введенні в клінічно значущих дозах.</p> <p>У яванських макак одноразова висока доза роксадустату (100 мг/кг; принаймні, в 3 рази вище клінічно значимого рівня дози) була пов'язана зі збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) (збільшення до 55%), від 7 до 24 годин після введення дози. Аналогічні ефекти на частоту серцевих скорочень були відзначені у щурів, яким перорально або внутрішньовенно вводили роксадустат (30 або 60 мг/кг; принаймні, в 6 разів вище клінічно значимого рівня дози). Вплив на ЧСС супроводжувався одночасним зниженням артеріального тиску.</p>

	<p>Збільшення ЧСС блокувалося обробкою антагоністом рецепторів бета-1, метопрололом, в той час як змін артеріального тиску не спостерігалось. Подальше дослідження серцевої функції у анестезованих щурів показало, що спостерігаються серцево-судинні зміни, що відповідали рефлекторній реакції на вазодилатацію.</p> <p>Оцінка дії роксадустату безпосередньо на серце проводилася з використанням ізольованого препарату (по Лангендорфу) серця щура. Роксадустат знижував тиск і опір коронарної артерії, але не чинив прямого серцевого впливу на ЧСС або серцеву скоротність в концентраціях до 10 мкг/мл.</p> <p>Розглянуті разом, ці дані показали, що високі дози роксадустату не впливали на електрофізіологічні функції серця, але могли знижувати периферичний опір, тим самим знижуючи системний артеріальний тиск і викликаючи опосередковане барорецепторами збільшення серцевого ритму.</p> <p>Центральна нервова система: Роксадустат не чинив ніякого впливу на кінцеві точки, пов'язані з центральною нервовою системою (ЦНС), протягом 24 годин після введення у щурів (з нормальними рефlekсами) після одноразового введення всередину через шлунковий зонд у дозах до 300 мг/кг. Роксадустат не впливав на температуру тіла щурів.</p> <p>Респіраторна система: Вплив одноразової внутрішньовенної дози роксадустату на функцію легенів у анестезованих щурів через 30 хвилин після введення до 100 мг/кг показав збільшення частоти дихання при ≥ 30 мг/кг. Хвилинний об'єм збільшувався у самок щурів при ≥ 30 мг/кг і у самців при 100 мг/кг. При дозі 100 мг/кг тільки у самців щурів значно збільшилися дихальні об'єми.</p> <p>Сечовивідна система (нирки): дослідження функції нирок на щурах (з нормальними рефlekсами) показало, що пероральний роксадустат в дозах ≥ 30 мг/кг збільшував об'єми сечі, а рН сечі був значно вище у самок при всіх рівнях доз і у самців при дозах ≥ 100 мг/кг. Концентрація калію (K^+) в сечі була значно вище при дозах ≥ 100 мг/кг, при цьому коефіцієнти екскреції K^+ збільшувалися у самок при всіх дозах і у самців при дозах ≥ 100 мг/кг. Коефіцієнти екскреції натрію (Na^+) і хлориду (Cl^-) були збільшені у самців при всіх рівнях доз, а у самок - при 30 і 100 мг/кг роксадустату.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовно (не заявляється). Дослідження фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів не були визначені як необхідні на підставі запропонованих показань і механізму дії роксадустату.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Концентрації радіоактивності в біологічних зразках, відібраних після введення ^{14}C-роксадустату, вимірювали за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника з додаванням рідкої сцинтиляційної рідини безпосередньо до зразка або за допомогою $^{14}CO_2$ в окислювачі зразка (з подальшим стандартним підрахунком радіоактивних речовин), або кількісним методом (радіографія всього тіла).</p> <p>Концентрації роксадустату в плазмі мишей, щурів, кролів і яванських макак вимірювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням або рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS).</p>

2) всмоктування	<p>При пероральному введенні роксадустат швидко всмоктується (час досягнення максимальної концентрації в плазмі $[t_{max}] \leq 2$ год.) з високою абсолютною біодоступністю при пероральному прийомі у щурів (86-100%) та у яванських макак (40-83%).</p> <p>Дослідження токсикокінетики при прийомі багаторазових пероральних доз після триразового введення на тиждень на мишах, щурах та яванських макаках продемонстрували швидке пероральне всмоктування (t_{max} зазвичай < 2 год.) і відсутність відповідного накопичення лікарського засобу або зміни періоду напіввиведення. В цілому, приблизно пропорційне дозі збільшення впливу спостерігалось в більшості досліджень на гризунах, в той час як більш виражене дозозалежне збільшення впливу було відзначено в діапазонах доз дослідження у яванських макак. Не спостерігалось чітких гендерних відмінностей у впливі на мишей, щурів або яванських макак.</p>
3) розподіл	<p>Розрахунковий об'єм розподілу у щурів (178 мл/кг) і макак <i>Cynomolgus</i> (120-600 мл/кг) був вище, ніж об'єм плазми, що свідчить про розподіл по компартментам за межами плазми у цих видів.</p> <p>Відповідно до оцінок об'єму розподілу у щурів після одноразового перорального введення ^{14}C-радіоактивно міченого роксадустату у пігментованих щурів, радіоактивність, отримана з роксадустату, розподілялася по різним тканинам через 1 годину після введення дози, що відповідало показнику t_{max} в більшості тканин. За винятком шлунково-кишкового тракту, тканини, що демонструють найвищі концентрації радіоактивності, включали тканини нирок, печінку і легені у щурів.</p> <p>В рамках дослідження пренатального і постнатального розвитку (PPN), плацентарний перенос роксадустату був оцінений після повторного щоденного дозування самкам щурів SD (5, 10 і 20 мг/кг) з 7-го дня вагітності (GD) до GD 20. Роксадустат був виявлений в плазмі плоду на GD 20 при всіх випробуваних рівнях доз, що дозволяє припустити, що роксадустат передавався плоду через плаценту.</p> <p>Коефіцієнти зв'язування білків плазми <i>in vitro</i> для ^{14}C-роксадустату в діапазоні від 2 до 400 мкг/мл становили 90,12%-94,51% у мишей, 95,17%-98,60% у щурів, 92,41%-97,61% у морських свинок, 97,06%-98,57% у кролів і 98,08%-98,70% у яванських макак, а в діапазоні від 2 до 40 мкг/мл - 98,95%-99,01% у людей. У щурів 15, 22, 29 і 57 днів найвища вільна фракція спостерігалася у наймолодших щурів у віці 15 днів (0,0067 - 0,0269), а найнижча вільна фракція була у самих старих щурів у віці 57 днів (0,0021 - 0,0066) в діапазоні від 10 до 400 мкг/мл. Роксадустат в основному зв'язується з альбуміном в плазмі крові людини.</p> <p>Коефіцієнти переносу ^{14}C-роксадустата в клітини крові <i>in vitro</i> в діапазоні від 0,4 до 400 мкг/мл становили 23,7%-49,5% у мишей, 4,3%-19,5% у щурів, 3,8%-11,5% у кролів, 3,9%-8,8% у яванських макак і в діапазоні від 0,4 до 40 мкг/мл були 2,2%-6,3% у людей.</p> <p>Співвідношення радіоактивності крові/плазми становило 0,8-1,1 у мишей, 0,6-0,7 у щурів, 0,6 у кролів, 0,6-0,7 у яванських макак і 0,6 у людей.</p>
4) метаболізм	<p>Дослідження метаболічної стабільності <i>in vitro</i> з використанням інкубації з мікросомами печінки та гепатоцитами показали, що роксадустат практично не змінився (мікросоми) або залишався основним компонентом у тестованих видів (люди, миші, щури та яванські макаки). Серед спостережуваних другорядних метаболітів не було виявлено специфічних для людини метаболітів.</p> <p>Міжвидове порівняння показало, що незмінений роксадустат був основним циркулюючим компонентом в плазмі, що вказує на придатність токсикологічних видів. У плазмі людини не було виявлено метаболітів з вмістом більше 10% від загальної кількості матеріалів, пов'язаних зі сполуками.</p>

	<p>Однак той же мінорний циркулюючий метаболіт (MET3: 4'-<i>O</i>-сульфатний кон'югат 4'-гідроксироксадустату) спостерігався як у плазмі людини, так і в плазмі яванських макак. У сечі однаково низький рівень незміненого вихідного лікарського засобу і того ж самого поширеного метаболіту в сечі (кон'югату фази 2, MET1: 4-<i>O</i>-β-глюкуронід роксадустату) були виявлені у всіх трьох видів. Найбільш поширений фекальний компонент (незмінений роксадустат) і його другорядний метаболіт (гідроксироксадустат) були подібними у людей і щурів, що продемонструвало охоплення виявляємих людських метаболітів у щурів і яванських макак і додатково підтримує використання цих токсикологічних видів тварин.</p> <p>Метаболічні шляхи роксадустату, загальні для щурів і яванських макак, включають глюкуронування, глюкозидування, гідроксилування/окислення з подальшими сульфатами та десфенілірування роксадустату. У людей ті ж самі шляхи, такі як глюкуронування, глюкозидування і гідроксилування з подальшими сульфатами, спостерігалися як основні метаболічні шляхи.</p> <p>Після одноразового прийому всередину ¹⁴C-роксадустату в дозі 200 мг для людей, MET3 і Peak 9 (невстановлений метаболіт) були виявлені як другорядні метаболіти в плазмі. MET3 становив ≤8,4% радіоактивності зразка, а пік 9 був другорядним піком метаболіта, який виявлявся тільки в плазмі через 4 години після введення дози з менш ніж 1% радіоактивності зразка. Пік метаболіта, відповідний MET3, не було виявлено в плазмі щурів, тоді як MET3 був виявлений в плазмі яванських макак. У клінічних дослідженнях (№1517-CL-0508, №1517-CL-0532 і №1517-CL-0543) MET3, MET1 і/або MET2 (4-<i>O</i>-β-глюкозид роксадустату) визначали за допомогою LC-MS/MS. Середнє співвідношення метаболіту до вихідного складу становило 5,5%-7,3% для MET3, 0,4%-0,5% для MET1 і 0,2% для MET2. Таким чином, ці дані підтверджують висновок про те, що незмінний роксадустат був основним компонентом в кровообігу (відсутність циркулюючого метаболіту >10% від загальної кількості складової речовини препарату в плазмі), і не було виявлено специфічних для людини метаболітів.</p>
5) виведення	<p>Після одноразового перорального введення ¹⁴C-роксадустату щурам (20 мг/кг), кумулятивна екскреція радіоактивності становила 16,3%-16,8% дози з сечею і 77,4%-78,5% з калом. Після одноразового перорального введення ¹⁴C-роксадустату макакам <i>Synomolgus</i> (10 мг/кг), кумулятивна екскреція радіоактивності складала 24,9% дози з сечею і 73,5% з фекаліями. Після одноразового введення всередину ¹⁴C-роксадустат у яванських макак, канюлірованих в жовчні протоки, виведення радіоактивності з жовчю становило 51,7% протягом 72 годин після введення дози. У людей ¹⁴C-радіоактивність виводиться з сечею та калом майже в рівних кількостях, тобто 45,8% дози виводиться з сечею і 50,4% - з калом. В цілому, ці дані дозволяють припустити, що основним шляхом елімінації пов'язаної з роксадустатом радіоактивності у тварин була екскреція з калом, ймовірно, з жовчю. Однак екскреція радіоактивності, пов'язаної з роксадустатом, з сечею і фекаліями у людей була майже однаковою, що свідчить про відмінності в основному шляху елімінації між тваринами і людьми.</p> <p>В рамках дослідження пренатальної/постнатальної токсичності (PPN) екскреція роксадустату з молоком оцінювалася після повторного введення один раз на день самкам щурів в день вагітності (GD) з 7 по день лактації (LD) 20 (5, 10 і 20 мг/кг). Концентрації роксадустату в молоці на LD10 були значно вище, ніж супутні концентрації в плазмі. Концентрації роксадустату в плазмі крові у дитинчат визначалися на 4-й і 21-й день після пологів. Ці результати свідчать про те, що роксадустат виділяється з молоком і всмоктується у дитинчат через прийом молока.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії	<p>Результати <i>in vitro</i> показують, що роксадустат метаболізується цитохромом P450 (CYP) 2C8 і за участю уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (UGT)1A9.</p>


(доклінічні)	<p>Крім того, роксадустат є субстратом для транспортерів білка стійкості до раку молочної залози (BCRP), поліпептиду, що транспортує органічний аніон (OATP)1B1, транспортера органічних аніонів (OAT)1 і OAT3 <i>in vitro</i>, зі значеннями K_m 18,1, 49,4, 4,7 і 4,1 мкмоль/л відповідно.</p> <p>Роксадустат є інгібітором змішаного типу CYP2B6, CYP2C8 і CYP2C9 <i>in vitro</i> зі значеннями K_i 110, 16 і 140 мкмоль/л відповідно. Роксадустат продемонстрував незначне пригнічення або відсутність інгібування CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4/5 <i>in vitro</i> з оцінками K_i або IC_{50} 370 мкМ і вище. Роксадустат не індукував активність CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 або CYP3A4/5 і відповідну експресію мРНК. Однак було відзначено зниження всіх ферментативних активностей і рівнів експресії мРНК разом зі зниженням морфології гепатоцитів.</p> <p>Роксадустат є інгібітором UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9 і UGT2B7 <i>in vitro</i> з найнижчими значеннями IC_{50} для UGT1A4 (31 мкмоль/л) і UGT1A1 (58 мкмоль/л).</p> <p><i>In vitro</i> роксадустат пригнічує транспортну активність BCRP, транспортера жовчних кислот і солей (BSEP), а також OATP1B1, OATP1B3, OAT1 і OAT3 зі значеннями IC_{50} 3,05, 86,7, 2,59, 61,1, 20,4 і 15,0 мкмоль/л відповідно.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно (Не заявляються).
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Одноразове пероральне введення роксадустату щурам в дозах 200 або 300 мг/кг призводило до визначеного за клінічними ознаками зниження активності, схуднення, нерегулярного дихання, холодного тіла на дотик; надалі це призводило до смерті через 4 дні після введення препарату. При дозах, рівних або які перевищують 100 мг/кг, відзначалося збільшення АМК, загального білка і тригліцеридів поряд зі зниженням калію і загального холестерину. Підвищення загального білірубіну, АСТ, АЛТ і ГГТ було також відзначено у вмираючих тварин. На підставі результатів клінічної патології рівень відсутності спостережуваних побічних ефектів (NOAEL) склав 30 мг/кг.</p> <p>У мавп <i>Cynomolgus</i> одноразова доза (3, 30, 60 або 100 мг/кг перорально або 3 мг/кг внутрішньовенно) роксадустату добре переносилася без патологічних клінічних ознак, споживання їжі або змін маси тіла.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Дорослі: миші, яким періодично вводили роксадустат (TIW) перорально в дозах 60, 100 або 150 мг/кг протягом 13 тижнів, призводило до патологічних клінічних ознак і смертності при рівнях доз 150 мг/кг. У другому дослідженні мишей з переривчастою дозою не спостерігалось смертності при дозах до 60 мг/кг. При цьому максимальному рівні дози відзначалося збільшення ваги селезінки та екстремедулярного кровотворення. Гематологічні дані про підвищені еритропоетичні параметри, які узгоджуються з фармакологічною активністю роксадустату, були відзначені при рівнях доз 30 і 60 мг/кг. На підставі цих двох досліджень максимальна переносима доза (MTD) у мишей була визначена як 100 мг/кг TIW, а NOAEL - 60 мг/кг.</p> <p>Надлишковий фармакологічний вплив, що веде до надмірного еритропоезу, спостерігався в дослідженнях токсичності багаторазових доз на здорових тваринах.</p> <p>Нижче наводиться список проявів токсичності, які спостерігалися лише при надфармакологічному впливі, але навряд чи це буде досягнуто при рекомендованих клінічних дозах.</p>

	<p>Серцево-судинні захворювання: в 26-тижневому дослідженні з періодичним повторенням дози на щурах Sprague - Dawley або Fisher, показано, що загальна AUC роксастатату в 4-6 разів перевищувала загальну AUC при максимальній рекомендованій дозі для людини (MRHD), що призвело до гістопатологічних змін, що включали аортальний та атріовентрикулярний клапани (A-V) та вальвулопатії. Ці результати були присутні у тварин, що вижили, а також у тварин, передчасно приспаних у вмираючому стані. Крім того, результати не були повністю оборотними, оскільки вони також були присутні у тварин в кінці 30-денного періоду відновлення.</p> <p>Тромбоз: гематологічні зміни, такі як зниження циркулюючих тромбоцитів, а також збільшення активованого часткового тромбопластинового часу і протромбінового часу, були відзначені у щурів при дозах приблизно в 2 рази вище від загальних для AUC при MRHD. Тромби були відзначені в кістковому мозку (системна експозиція приблизно в 7 разів перевищує загальну AUC при MRHD у щурів), нирках (системна експозиція приблизно в 5-6 разів перевищує загальну AUC при MRHD у щурів), легенях (системна експозиція приблизно в 8 разів і 2 - кратне загальне AUC при MRHD у щурів і яванських макак, відповідно) і серці (системні дії приблизно в 4-6 разів перевищують загальну AUC при MRHD у щурів).</p> <p>Мозок: У 26-тижневому дослідженні з періодичним повторенням дози на щурах Sprague - Dawley у однієї тварини (при дозах, що приблизно в 6 разів перевищували загальні для AUC при MRHD), гістологічно були виявлені некроз і гліоз головного мозку. У щурів Fisher, які отримували таке ж лікування, некроз мозку/гіпокампу був відзначений в цілому у чотирьох тварин, при дозах, що приблизно в 3-5 разів перевищували загальні для AUC при MRHD.</p> <p>Мавпи <i>Cynomolgus</i>, яким періодично вводили роксастатат протягом 22 або 52 тижнів, не показали аналогічних результатів з системного впливу, при дозах, що приблизно в 2 рази перевищували загальні для AUC при MRHD.</p>
3) Генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p>У тесті на зворотну мутацію бактерій роксастатат (доза до 5000 мкг на чашку) не викликав збільшення кількості ревертантів на чашку для будь-яких з тестованих штамів ні в присутності, ні за відсутності метаболічної активації. Зроблено висновок, що роксастатат не викликає генних мутацій у бактерій.</p> <p>В аналізі хромосомних аберацій роксастатат (концентрації до 300 мкг/мл) не викликав хромосомних аберацій в культивованих лімфоцитах периферичної крові людини ні в присутності, ні за відсутності метаболічної активації.</p>

<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	У дослідженні мікроядер (на мишах) роксадустат (в дозах до 500 мг/кг) не індукував мікроядер в кістковому мозку мишей.
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	<p>У дворічному дослідженні канцерогенності на мишах було відзначено значне збільшення захворюваності на бронхоальвеолярну карциному легенів в групах з низькою і високою дозою. Значне збільшення підшкірної фібросаркоми спостерігалось у самок в групі високих доз.</p> <p>У дворічному дослідженні канцерогенності на щурах було відзначено значне збільшення випадків аденоми молочної залози при середньому рівні дози. Однак це відкриття не було пов'язано з дозою, і частота виникнення цього типу пухлини була нижче при найвищому випробуваному рівні дози і, отже, не вважалася пов'язаною з досліджуваним препаратом.</p> <p>Подібні дані у результатах досліджень канцерогенності на мишах і щурах не спостерігалися в клінічних дослідженнях.</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводились.
додаткові дослідження	<p>Було проведено ряд діагностичних досліджень пухлин, що не відносяться до GLP, на моделях ксено-трансплантатів, сингенних і трансгенних мишей з метою вивчення потенційних впливів роксадустату на появу пухлини, прогресування, захворюваність і формування метастазів.</p> <p>Ефект прогресування пухлини не спостерігався при фармакологічно активних дозах роксадустату ні на одній з протестованих ксено-трансплантатних або сингенних моделях.</p>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	У дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку у щурів (дози 0, 5, 15 або 30 мг/кг, ТІВ, перорально) роксадустат не впливав на спаровування або фертильність у оброблених самців або самок щурів. Однак при рівнях NOAEL у самців щурів спостерігалось зниження ваги придатка яєчка і сімєнних пухирців (з рідиною), проте без впливу на фертильність самців. У самок щурів спостерігалось збільшення кількості нежиттєздатних ембріонів і постімплантаційних втрат при цьому рівні дози в порівнянні з контрольними тваринами.
ембріотоксичність	<p>У дослідженні розвитку ембріона та плода при пероральному прийомі на щурах (дози 0, 5, 15 або 30 мг/кг, щодня, перорально) роксадустат не показав доказів материнської токсичності в дозах до 15 мг/кг. При дозі токсичності для материнського організму 30 мг/кг відзначено достовірне зниження споживання їжі. Крім того, середня маса тіла плода (BW) була знижена у плодів (обидвої статі), а середня маса плаценти збільшувалася при цьому рівні дози, головним чином, у плодів-самців. Роксадустат в дозі 30 мг/кг не викликав явних грубих зовнішніх вад розвитку, змін м'яких тканин або скелета; однак частота шийних ребер, загальної варіації скелета у цього виду та лінії щурів, була збільшена. Безпечний пороговий рівень дозування (для матері і розвитку плоду) становив 15 мг/кг у режимі щоденного введення.</p> <p>У дослідженні розвитку ембріона і плода в пероральній дозі на кролях (дози 0, 15, 35, 100 мг/кг, щодня, перорально) роксадустат не чинив несприятливого впливу на розвиток ембріону і плода в дозах до 100 мг/кг.</p>

	Рівні небажаного впливу для матері та розвитку плоду після щоденного введення становили 15 мг/кг і 100 мг/кг, відповідно, на підставі збільшення частоти абортів при ≥ 35 мг/кг і втрати маси тіла матір'ю і зниження споживання їжі при 100 мг/кг.
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>У дослідженнях пренатального і постнатального розвитку на щурах (0, 5, 10, 20 мг/кг) спостерігалось значне зниження маси тіла у дитинчат при всіх рівнях доз. Також зазначалося передчасне відлучення дитинчат від матері та підвищена смертність при дозах ≥ 10 мг/кг на день. Через високу смертність, дослідження на групі дитинчат від самок, які отримували дозу 20 мг/кг на день, було припинено при відлученні від грудного вигодовування.</p> <p>Значно більш низькі значення BW в порівнянні з контролем зберігалися до PND 57 (самці) і PND 64 (самки) у дитинчат з дозою для матері 5 мг/кг. У дитинчат, матері яких отримували дозу 10 мг/кг на день, BW демонстрували певні показники зростання, але не поверталися до контрольного діапазону ваги до кінця дослідження.</p> <p>Пов'язані з роксадустатом впливи на рефлекси та фізичний розвиток дитинчат покоління F1 спостерігалися в період до відлучення від грудного вигодовування при ≥ 5 мг/кг і відповідали наявній затримці росту.</p> <p>У дослідженні перехресного впливу на щурах (доза 0,15 мг/кг, щодня) найбільш виражений вплив на життєздатність дитинчат щурів було відзначено у щурят, які отримували роксадустат тільки постнатально, а життєздатність дитинчат, які зазнали впливу роксадустату до пологів, була нижче, ніж у тварин, що не одержали препарат.</p> <p>У дослідженні перехресного впливу на результати запліднення, в якому досліджували дитинчат від необроблених щурів та піддавали перехресному заплідненню самок, які отримували роксадустат, ЛЗ роксадустат містився в плазмі крові щурят, що вказувало на передачу лікарського засобу через молоко. У молоці цих самок був присутній роксадустат. Щурята, які одержували молоко, що містить роксадустат, показали більш низьку виживаність (85,1%) в порівнянні з дитинчатами від необроблених самок, схрещених з необробленими самцями (виживаність 98,5%). Середня маса тіла дитинчат, які зазнали впливу роксадустату в період лактації, також була менше, ніж у контрольних дитинчат (без впливу в утробі - без впливу з молоком).</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження не проводились.
б) місцева переносимість	Дослідження не проводились.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводились.
імунотоксичність	Дослідження не проводились.
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводились.
лікарська залежність	Дослідження не проводились.
токсичність метаболітів	Дослідження не проводились.
токсичність домішок	Бактеріальний аналіз (зворотні мутації) був проведений для оцінки мутагенного потенціалу FG-6484, фотодеграданта роксадустату,

	<p>шляхом вимірювання його здатності викликати зворотні мутації в присутності або за відсутності ферментів ссавців (гомогенат S9 печінки щура) в тестових штаммах бактерій (<i>Salmonella typhimurium</i> [TA98, TA100, TA1535 і TA1537] і <i>Escherichia coli</i> [WP2uvrA]).</p> <p>В умовах дослідження FG-6484 не викликав позитивного збільшення кількості ревертантів на чашку з будь-яким з тестованих штамів, ні в присутності, ні за відсутності метаболічної активації. Зроблено висновок, що сполука FG-6484 не викликає генних мутацій у бактерій.</p>
інше	<p>Клітини Balb/c 3T3, інкубовані з роксадустатом і оброблені УФ, не показали збільшення цитотоксичності порівняно з клітинами, інкубували з роксадустатом і не піддавалися впливу світла УФ. Це вказувало на відсутність помітного фототоксичного потенціалу роксадустату <i>in vitro</i>.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>На закінчення, можливо зробити висновки, що роксадустат має підтверджені клінічними дослідженнями доклінічну ефективність та безпеку, фармакологічний, фармакокінетичний і токсикологічний профілі, які прийнятні для лікування пацієнтів з анемією, вторинною по відношенню до ХХН, при діалізо-залежній ХХН (ДД - ХХН) і недіалізо-залежною ХХН (НД - ХХН) у запропонованій терапевтичній дозі.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис) Барбашева Н.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 про клінічне випробування № 1


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Випробування Фази I ASP1517 - Одноразовий та багаторазовий пероральний прийом ASP1517 здоровими чоловіками-добровольцями (молодими та середнього віку), №1517 - CL - 0201
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 серпня 2009 року по 4 червня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 100 учасників (Група 1: 40 учасників; Група 2: 60 учасників) Фактична: 100 учасників (Група 1: 40 учасників; Група 2: 60 учасників)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити безпеку та переносимість ASP1517 після одноразового або багаторазового перорального прийому здоровими чоловіками (не похилого віку). Вторинні цілі: оцінити фармакокінетику (ФК) і фармакодинаміку (ФД) ASP1517 після одноразового або багаторазового перорального прийому здоровими чоловіками (не похилого віку).
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, просте сліпе, плацебо-контрольоване, ескаляції (ступінчатого збільшення) дози з двома групами
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої статі.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Група 1: Капсули, що містять 20 мг ASP1517, учасники приймали перорально з 150 мл води один раз, натщесерце (протягом ночі після вечері за день до досліджуваного лікування). Досліджувалися дози 0,3, 1,0, 2,0, 3,0 або 4,0 мг/кг.</p> <p>Група 2: Капсули, що містять 20 мг ASP1517, учасники приймали перорально з 150 мл води (натщесерце протягом ночі після вечері за день до досліджуваного лікування). Згодом, починаючи з вечері за день до досліджуваного лікування, пероральний прийом капсул ASP1517 натщесерце повторювали протягом 2 тижнів відповідно до заздалегідь визначеного графіку: з 3 дня і надалі для суб'єктів, рандомізованих на тритижневий режим (TIW), і з 4 дня і надалі для тих, хто був рандомізований на двотижневий (BIW) режим. Дози по 0,3, 1,0 або 3,0 мг/кг використовувалася на кожному з 3 етапів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Група 1: Плацебо, яке відповідає капсулам по 20 мг ASP1517, учасники приймали перорально з 150 мл води один раз (натщесерце протягом ночі після вечері за день до досліджуваного лікування).</p> <p>Група 2: Плацебо, яке відповідає капсулам по 20 мг ASP1517, учасники приймали перорально з 150 мл води (натщесерце протягом ночі після вечері за день до досліджуваного лікування). Згодом, починаючи з вечері за день до досліджуваного лікування, пероральний прийом капсул плацебо натщесерце повторювали протягом 2 тижнів відповідно до заздалегідь визначених графіків: з 3 дня і надалі для суб'єктів, рандомізованих на режим TIW, та з 4 дня і надалі для пацієнтів, що були рандомізовані на режим BIW.</p>
15. Супутня терапія	Загалом, супутнє лікування (використання ЛЗ або методів лікування, відмінних від досліджуваного препарату) протягом періоду дослідження було заборонено, за винятком лікування небажаних явищ (НЯ/ПР).
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому випробуванні не оцінювалася. Досліджувалися показники ФД: еритропоетин (EPO), гемоглобін (Hb), гематокрит (Ht), ретикулоцити (Ret), гепсидін, залізо (Fe), феритин, загальна здатність до засвоєння заліза (TIBC).
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища /Побічні реакції (НЯ/ПР) • Лабораторні тести (гематологія, хімічний аналіз крові, аналіз коагуляції, загальний аналіз сечі [якісний], осад сечі, фактор росту ендотелію судин [VEGF], інгібітор активатора плазміногену 1 [PAI-1], тропонин-Т і ендотелін-1 [ET-1]) • Показники життєдіяльності (температура в пахових западинах, артеріальний тиск і частота пульсу /лежачи на спині/) • Стандартна електрокардіограма (ЕКГ) / 12 відведень/ (Включаючи ЕКГ / 12 відведень/ для оцінки QT для групи 2)
18. Статистичні методи	<p><u>Аналіз безпеки:</u> Частоти НЯ/ПР були зведені в таблицю за системами/класами органів (SOC) і симптомами. Були розраховані зведені статистичні дані та побудовані окремі графіки або крос-таблиці для лабораторних тестів і показників життєдіяльності.</p> <p><u>Аналіз ФД:</u> були розраховані зведені статистичні дані та побудовані окремі графіки. Параметри часткового розряду були розраховані і узагальнені, надана відповідна статистика. Було оцінено взаємозв'язок між концентраціями ASP1517 в плазмі та змінними показниками ФД.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всього: 100 (японські чоловіки)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><u>N</u></th> <th><u>Середній вік (SD)</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Група 1</td> <td>40</td> <td>26,1 (5,58)</td> </tr> <tr> <td>Група 2 (Схема BIW)</td> <td>30</td> <td>26,6 (4,77)</td> </tr> <tr> <td>Група 2 (Схема TIW)</td> <td>30</td> <td>26,0 (4,37)</td> </tr> </tbody> </table>		<u>N</u>	<u>Середній вік (SD)</u>	Група 1	40	26,1 (5,58)	Група 2 (Схема BIW)	30	26,6 (4,77)	Група 2 (Схема TIW)	30	26,0 (4,37)
	<u>N</u>	<u>Середній вік (SD)</u>											
Група 1	40	26,1 (5,58)											
Група 2 (Схема BIW)	30	26,6 (4,77)											
Група 2 (Схема TIW)	30	26,0 (4,37)											
20. Результати ефективності	<p>Фармакодинаміка</p> <p><u>Група 1 (разова доза)</u></p> <p>Після одноразового прийому ASP1517 в дозах від 1,0 до 4,0 мг/кг, спостерігалось дозозалежне зростання рівня <i>EPO</i>, що перевищує верхню межу нормального діапазону (36 мОд/мл) від вихідного рівня, що досягало піку приблизно через 12 годин після прийому і майже повертається до початкового рівня приблизно через 48 годин після прийому. Зниження рівня <i>Hep</i> через 24 години після прийому дози та після цього було більше у суб'єктів, які отримували ASP1517 від 2,0 до 4,0 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Зниження вмісту <i>Fe</i> було дозозалежним і було більше через 96 годин після прийому у суб'єктів, які отримували ASP1517 від 2,0 до 4,0 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Зменшення феритину через 96 годин після прийому дози було більше у суб'єктів, які отримували ASP1517 від 1,0 до 4,0 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.</p> <p>Середня AUC від часу дозування до останньої вимірюваної концентрації <i>EPO</i> ($AUC_{last, EPO}$), AUC для величини зміни <i>EPO</i> з моменту дозування до останньої вимірюваної концентрації, максимальна концентрація <i>EPO</i> і максимальна величина зміни в <i>EPO</i> від вихідного рівня дозозалежно збільшувалися.</p> <p>Середній показник t_{max} <i>EPO</i> становив 17,00 годин при дозі 0,3 мг/кг і був аналогічним (від 11,33 до 12,33 години) при дозах 1,0 мг/кг і вище. Середня AUC для величини зміни <i>Hep</i> від часу дозування до останньої вимірюваної концентрації та максимальної зміни значення C_{min} від вихідного рівня <i>Hep</i> сильно варіювала, але мала тенденцію до дозозалежного зниження.</p> <p>Показник AUC для <i>EPO</i> (AUC_{EPO}) збільшується зі збільшенням AUC_{inf} ASP1517 і значно збільшується, коли AUC_{inf} ASP1517 перевищив певний рівень. Не було очевидного взаємозв'язку між AUC для <i>Hep</i> і AUC_{inf} для ASP1517.</p> <p><u>Група 2 (кілька доз)</u></p> <p>Для режиму TIW спостерігалось дозозалежне зростання рівня <i>EPO</i>, що перевищувало верхню межу нормального діапазону від вихідного рівня після декількох доз 1,0 або 3,0 мг/кг і досягало піку приблизно через 12 годин після прийому. Ступінь збільшення була трохи меншою після останньої дози в порівнянні з першою дозою. <i>Ret</i> збільшився більше в другій половині тижня 1 у суб'єктів, які отримували ASP1517 3,0 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Після збільшення <i>Ret</i>, <i>Hb</i> і <i>Ht</i> також збільшилися на тижні 2. Рівень <i>Hep</i>, спостережуваний через 24 години після першої дози ASP1517 3,0 мг/кг, був нижчим, ніж рівень <i>Hep</i>, спостережуваний після першої дози плацебо. <i>Hep</i> збільшився після останньої дози плацебо, тоді як збільшення <i>Hep</i> було помітно знижений після останньої дози ASP1517 3,0 мг/кг. Показник <i>Fe</i> помітно знизився через 72 години після першої дози ASP1517 3,0 мг/кг, а потім в порівнянні з плацебо.</p>												

	<p>Ферритин помітно знизився через 48 годин після першої дози ASP1517 1,0 і 3,0 мг/кг і після цього в порівнянні з плацебо. ТІВС збільшився в другій половині тижня 2 у суб'єктів, які отримували ASP1517 1,0 і 3,0 мг/кг, в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо. Не було відзначено значних відмінностей в результатах між режимами ВІВ і ТІВ.</p> <p>Для режимів ТІВ і ВІВ ASP1517 3,0 мг/кг середні показники $AUC_{last,EPO}$ після останньої дози були нижчими приблизно на 38% і 15% відповідно, ніж після першої дози. Явного зниження $AUC_{last,EPO}$ не спостерігалось після багаторазового прийому у суб'єктів, які отримували 0,3 або 1,0 мг/кг. Для режимів ТІВ і ВІВ ASP1517 від 0,3 до 3,0 мг/кг середня $AUC_{last,Hep}$ після останньої дози була нижчою, ніж після першої дози, показуючи, що ASP1517 інгібував збільшення Нер більшою мірою після багаторазового введення.</p> <p>Для режиму ТІВ $AUC_{last,EPO}$ збільшувалася зі збільшенням AUC_{24} для ASP1517.</p> <p>Не було очевидного зв'язку між AUC_{Hep} і AUC_{24} для ASP1517.</p> <p>Результати для режиму дозування ВІВ були аналогічні результатам для режиму ТІВ.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Про побічні ефекти не повідомлялося ні в Групі 1 (разова доза), ні в режимі ТІВ з Групи 2. У режимі ВІВ з Групи 2, по 1 суб'єкту в групі плацебо (1/9) і в групі 0,3 мг/кг для ASP1517 (1/7) мали фарингіт і підвищений рівень тригліцеридів у крові, відповідно. Суб'єкт з фарингітом припинив прийом досліджуваного препарату. Симптоми ПР фарингіту і підвищення рівня тригліцеридів в крові були помірними за інтенсивністю і несерйозними, і згодом пройшли без наслідків. Обидва випадки ПР були враховані як не пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Як для Групи 1, так і для Групи 2 не було значної різниці в змінах у часі лабораторних показників, крім VEGF і PAI-1, між групою плацебо і окремими групами дозування ASP1517. У групі 1 VEGF тимчасово збільшувався дозозалежним чином при рівнях доз ASP1517 3,0 і 4,0 мг/кг у порівнянні з плацебо. У групі 2 (режими ВІВ і ТІВ) не було значних відмінностей у змінах в часі VEGF між групою плацебо і окремими групами дозування ASP1517 (0,3, 1,0 і 3,0 мг/кг). PAI-1 збільшився більше в групі ASP1517 4,0 мг/кг в Групі 1 і в групі ASP1517 3,0 мг/кг в Групі 2 (режими ВІВ і ТІВ), ніж в групі плацебо.</p> <p>Як для Групи 1, так і для Групи 2 не було значних відмінностей у змінах в часі основних показників життєдіяльності, крім частоти пульсу, між групою плацебо і окремими групами дозування ASP1517. У Групі 1 частота пульсу тимчасово збільшувалася дозо-залежним чином при рівнях доз 2,0 мг/кг або вище в порівнянні з плацебо. У Групі 2 (режими ВІВ і ТІВ) частота пульсу тимчасово збільшувалася в порівнянні з плацебо після останньої дози ASP1517 3,0 мг/кг.</p> <p>Особливих побоювань з приводу безпеки, пов'язаних зі стандартними ЕКГ / 12 відведень/, включаючи інтервали QTc, вимірюваних в Групі 2, не було виявлено.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Було встановлено, що у здорових добровольців (не літніх людей чоловічої статі), які отримали разову дозу ASP1517 (від 0,3 до 4,0 мг/кг) або кілька доз ASP1517 (від 0,3 до 3,0 мг/кг) ВІВ або ТІВ протягом 2 тижнів, VEGF, PAI-1 і частота пульсу збільшувалися при більш високих дозах.</p>

	<p>Досліджуваний препарат ASP1517 показав майже лінійну ФК після серії доз в умовах дослідження. Дуже ймовірно, що ASP1517 не накопичується після декількох доз. Показник EPO збільшувався в залежності від вихідного рівня після одноразового прийому ASP1517 від 1,0 до 4,0 мг/кг. Зниження $AUC_{last,EPO}$ не було відзначено після декількох доз ASP1517 0,3 або 1,0 мг/кг. Показник AUC_{EPO} корелював з AUC_{inf} і AUC_{24} ASP1517.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис)
	Барбашева Н.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 про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i>
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакокінетичне випробування ASP1517 - оцінка впливу їжі на фармакокінетику ASP1517, №1517-CL-0202
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 5 липня 2016 року по 3 серпня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 учасників (по 8 учасників у групах А і В) Фактична: 16 учасників (по 8 учасників у групах А і В)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінка впливу їжі на фармакокінетику (ФК) разової пероральної дози 100 мг ASP1517 у здорових дорослих чоловіків не похилого віку. Вторинні цілі: оцінити безпеку разової пероральної дози 100 мг ASP1517 в умовах після їжі та натщесерце для здорових дорослих чоловіків не похилого віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, дво-періодне перехрестне дослідження з двома послідовностями
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки у віці від ≥ 20 до < 45 років з індексом маси тіла від $\geq 17,6$ до $< 26,4$ кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Використовували таблетки по 100 мг ASP1517. Суб'єкти отримали разову пероральну дозу 100 мг ASP1517 з 150 мл води натщесерце (період 1 для групи А і період 2 для Групи В) і після їжі (період 2 для Групи А і Період 1 для Групи В).

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Загалом, використання супутнього лікування (включаючи безрецептурні препарати) і терапії, відмінної від досліджуваних препаратів, не дозволялося протягом усього дослідження, за винятком лікування небажаних явищ (НЯ/ПР).
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту і тяжкість ПР, показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск в положенні лежачи, частота пульсу в положенні лежачи і температура тіла в пахвових западинах), лабораторні тести безпеки (гематологія, біохімія і аналіз сечі), стандартні електрокардіограми (ЕКГ) /12 відведень/ і загальне обстеження лікарем.
18. Статистичні методи	Всі дані з безпеки були узагальнені (описовою статистикою).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього 16 чоловіків (раса не зазначена) Середній вік (відхилення) 28,9 (5,4)
20. Результати ефективності	Не застосовується.
21. Результати безпеки	Небажані явища, що виникли в зв'язку з лікуванням (ТЕАЕ), були зареєстровані у 1 суб'єкта, що приймав препарат після їжі, на 7-й день. Через вказані явища лікування в рамках дослідження було припинено, та після припинення лікування суб'єкт повністю не видужав від зазначених явищ. Всі події виникли при подальшому спостереженні на 20-й день. Жодна з зазначених подій не вважалася пов'язаною з досліджуваним препаратом. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки. Не спостерігалось явних відмінностей в середніх змінах у порівнянні з вихідним рівнем в результатах лабораторних тестів між умовами голодування і після прийому їжі. Середні зміни основних показників життєдіяльності в порівнянні з вихідним рівнем були невеликими як при голодуванні, так і при прийомі їжі. На ЕКГ /12 відведень/ під час дослідження не спостерігалось жодних відхилень від норми.
22. Висновок (заключення)	Середнє геометричне співвідношення (після їжі/натщесерце) становило 94,44% (90% ДІ: 89,93%, 99,18%) для AUC _{inf} , 94,11% (90% ДІ: 89,67%, 98,78%) для AUC _{last} і 79,88% (90% ДІ: 72,09%, 88,52%) для C _{max} . Ефект харчування значимо знизив C _{max} (приблизно на 20%), але знизив AUC лише мінімально. ASP1517 добре переносився здоровими дорослими чоловіками не похилого віку в умовах голодування і після прийому їжі. Ніяких тенденцій, пов'язаних з умовами голодування або прийому їжі, не спостерігалось в ТЕАЕ, результатах клінічних лабораторних досліджень, вимірах показників життєдіяльності та результатах ЕКГ /12 відведень/. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки або ПР, пов'язані з вживанням ЛЗ. У 1 суб'єкта, що знаходиться у групі з прийомом їжі, були зареєстровані ПР, пов'язані з лабораторними відхиленнями, включаючи серйозне підвищення рівня аспартатамінотрансферази. За винятком важкого підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, вказані явища були легкого або середнього ступеня тяжкості. Через зазначені події прийом досліджуваного препарату був припинений.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Барбашева Н.В.
 (П. І. Б.)

25

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


Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне фармакологічне випробування ASP1517 Дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки у учасників з нирковою анемією, які перебувають на гемодіалізі, №1517-CL-0203
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (клініко-фармакологічне дослідження)
7. Період проведення клінічного випробування	3 15 лютого 2010 року по 7 червня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 учасників (по 6 учасників для етапів 1 і 2) Фактична: 12 учасників (по 6 учасників для етапів 1 і 2)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями були вивчення фармакокінетики (ФК) і фармакодинаміки (ФД), а також безпеки і переносимості ASP1517, який перорально вводився пацієнтам з нирковою анемією, які перебувають на гемодіалізі, та оцінка впливу гемодіалізу на ФК ASP1517.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, без контрольної групи, зі ступінчастим збільшення дози
12. Основні критерії включення	Пацієнти з нирковою анемією, що знаходяться на стабільному хронічному підтримуючому діалізі, яким був призначений гемодіаліз 3 рази на тиждень протягом періоду дослідження, ≥ 20 і < 75 років, з масою тіла (після гемодіалізу при скринінгу і відвідуванні перед включенням) $\geq 40,0$ кг і $< 80,0$ кг, та середньому гемоглобіні (Hb) при скринінгу і відвідуванні перед включенням $\geq 10,0$ і $\leq 12,0$ г/дл, різниця в межах 1,0 г/дл.

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Капсули №3, що містять 20 мг ASP1517; Капсули №3, що містять 50 мг ASP1517; Капсули №1, що містять 100 мг ASP1517. Доза ASP1517 1,0 мг/кг була використана на етапі 1, а доза ASP1517 2,0 мг/кг була використана на етапі 2. Разова доза капсули (капсул) ASP1517 приймалася перорально з ≤ 150 мл води в дні 1 і 8, на кожному етапі пацієнтам, голодуючим протягом 4 годин. Пацієнтам дозволялося приймати їжу як мінімум через 2 години після прийому дози. У день 1 необхідно було ввести дозу ASP1517 протягом 1 години після завершення гемодіалізу. На 8-й день повинен був бути введений препарат ASP1517 за 2,5 години до початку гемодіалізу.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Загалом, якщо пацієнт приймав ЛЗ від основного захворювання або ускладнень, такі супутні препарати та їх режими дозування залишалися незмінними від візиту перед включенням до наступного візиту.</p> <p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, яким було заборонено завершувати гемодіаліз (при відвідуванні до 10 дня).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарати епоетину (відвідування перед включенням і на 7-й день) • Препарати дарбепоетину альфа (відвідування перед включенням і на 14-й день) • Препарати заліза <p>Наступні види супутнього лікування (медикаментозне та немедикаментозне лікування) були заборонені при відвідуванні перед включенням і до подальшого відвідування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарати, що метаболізуються в основному за участю CYP2C8. • Препарати, що містять ацетамінофен • Переливання крові або операції (крім невідкладних станів)
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.</p> <p><i>Фармакодинаміка:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрація еритропоетину (<i>EPO</i>): максимальна концентрація <i>EPO</i> ($C_{max, EPO}$), AUC з моменту дозування до останньої вимірюваної концентрації <i>EPO</i> ($AUC_{last, EPO}$), максимальна величина відхилення від вихідного рівня <i>EPO</i> ($C_{max, \Delta EPO}$), AUC для кількості зміни <i>EPO</i> від часу дозування до останньої вимірюваної концентрації ($AUC_{LAST, \Delta EPO}$) і час для досягнення $C_{max, EPO}$ ($t_{max, EPO}$) • Концентрація гепсидина: мінімальна концентрація гепсидина ($C_{min, Hep}$), AUC від часу дозування до останньої вимірюваної концентрації гепсидина ($AUC_{last, Hep}$), максимальне значення зміни C_{min} від вихідного рівня гепсидина ($C_{min, \Delta Hep}$), AUC для кількості зміни гепсидина від часу дозування до останньої точки за вимірюваною концентрацією ($AUC_{last, \Delta Hep}$) і час досягнення C_{min} гепсидина ($t_{min, Hep}$)

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти (НЯ/ПР) • Лабораторні тести (гематологія, хімічний аналіз крові, фактор росту ендотелію судин [VEGF] і інгібітор 1 активатора плазміногену [PAI-1]) • Показники життєдіяльності (артеріальний тиск в положенні лежачи на спині, частота пульсу в положенні лежачи на спині і температура тіла) • Стандартна електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/ 								
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Всі дані з безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p> <p>Були розраховані параметри ФД (концентрації еритропоєтину [EPO] і гепсидина) і надані зведені статистичні дані.</p>								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="0"> <tr> <td><u>Всього</u></td> <td>12 учасників (японці)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки:</td> <td>8 (66,7%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки:</td> <td>4 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD):</td> <td>60,2 (7,25)</td> </tr> </table>	<u>Всього</u>	12 учасників (японці)	Чоловіки:	8 (66,7%)	Жінки:	4 (33,3%)	Середній вік (SD):	60,2 (7,25)
<u>Всього</u>	12 учасників (японці)								
Чоловіки:	8 (66,7%)								
Жінки:	4 (33,3%)								
Середній вік (SD):	60,2 (7,25)								
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Фармакодинаміка</u></p> <p>Після прийому 1,0 і 2,0 мг/кг ASP1517 в день 1, рівень EPO помітно збільшився в порівнянні з вихідним рівнем в залежності від дози. Він досяг піку приблизно через 8-12 годин після прийому і знизився майже до половини від пікового рівня приблизно через 24 години після прийому. Середнє $t_{max,EPO}$ для груп 1,0 і 2,0 мг/кг становило 9,67 і 11,33 години відповідно. Виявлена кореляція між AUC_{EPO} і AUC_{inf} для ASP1517.</p>								
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Два НЯ/ПР (змінений стан свідомості та підвищення температури тіла) були зареєстровані у 2 з 6 учасників, які отримували ASP1517 1,0 мг/кг, та 3 ПР (рак нирок, нудота і ринофарингіт) були зареєстровані у 3 з 6 учасників, які отримували ASP1517 2,0 мг/кг. Ніякі НЯ/ПР не призвели до припинення дослідження. Всі НЯ/ПР, крім нудоти, вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом. НЯ/ПР зміненого стану свідомості сталося, коли відповідний пацієнт задрімав і випадково проковтнув льодяник під час гемодіалізу, що призвело до стану задухи. НЯ/ПР раку нирки було серйозним; однак порівняльний огляд зображень комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії, отриманих до участі в дослідженні, з зображеннями, отриманими після лікування, показав, що початок раку, ймовірно, стався до дослідження.</p> <p>Показник VEGF помітно збільшився в порівнянні з вихідним рівнем приблизно через 8-12 годин після прийому 2,0 мг/кг ASP1517 і повернувся майже до початкового рівня через 24 години після прийому, тоді як в групі 1,0 мг/кг не було відзначено явного збільшення VEGF в порівнянні з вихідним рівнем. PAI-1 мав тенденцію до дозозалежного збільшення від вихідного рівня приблизно через 8 годин після прийому ASP1517 1,0 і 2,0 мг/кг. Середні зміни частоти пульсу від вихідного рівня до 8 годин після прийому дози, які представляли собою майже найбільше збільшення, в групах ASP1517 1,0 і 2,0 мг/кг склали 3,7 і 9,0 ударів на хвилину, відповідно, в день 1 та 6,5 і 9,8 ударів на хвилину, відповідно, в день 8.</p> <p>Для лабораторних досліджень не було відзначено явних дозозалежних змін від вихідного рівня (гематологія та хімічний аналіз крові) і життєво важливі функції (артеріальний тиск і температура тіла в положенні лежачи), за винятком VEGF, PAI-1 і частоти пульсу в положенні лежачи.</p>								

	Особливих побоювань з приводу безпеки стандартних ЕКГ /12 відведень/ не виникло.
22. Висновок (заклучення)	<p>У учасників з нирковою анемією, які перебувають на гемодіалізі та отримали разову пероральну дозу ASP1517 1,0 і 2,0 мг/кг в дні 1 і 8, не виникло значних проблем безпеки, хоча PAI-1 збільшувався в залежності від дози в залежності від вихідного рівня і VEGF, а частота пульсу збільшувалася в порівнянні з вихідним рівнем. в дозі 2,0 мг/кг. У порівнянні з 1-м днем, коли досліджуваний ЛЗ вводили після гемодіалізу, досліджуване лікування, що проводилося на 8-й день, коли гемодіаліз починали через 2,5 години після прийому дози, призводило до зниження C_{max} приблизно на 20-28%, приблизно на 12% до зниження AUC_{24}. і приблизно від 14% до 20% збільшення CL/F; це показує, що гемодіаліз має незначний вплив на ФК ASP1517.</p> <p>Після прийому 1,0 і 2,0 мг/кг ASP1517, показник <i>EPO</i> помітно збільшувався в порівнянні з вихідним рівнем в залежності від дози. Крива AUC_{EPO} корелювала з AUC_{inf} для ASP1517.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис) <u>Барбашева Н.В</u> _____ (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 про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i>
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетичне випробування ASP1517 - Оцінка впливу ЛЗ Кремезин® на фармакокінетику ASP1517 у здорових дорослих чоловіків не похилого віку, №1517-CL-0204
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 8 лютого 2016 року по 2 квітня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Група 1 - 16 учасників (по 4 учасника в кожній з 4 груп [від групи А до групи D]). Група 2 - 18 учасників (по 3 учасника в кожній з 6 груп [від групи Е до групи J]). Фактична: Група 1 - 16 учасників (по 4 учасника в кожній з 4 груп [від групи А до групи D]). Група 2 - 18 учасників (по 3 учасника в кожній з 6 груп [від групи Е до групи J]).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити вплив ЛЗ Кремезин на фармакокінетику (ФК) разової пероральної дози ASP1517 при введенні разом з Кремезином у здорових дорослих чоловіків не похилого віку. Вторинні цілі: оцінити безпеку разової пероральної дози ASP1517 при введенні з Кремезином або без нього у здорових дорослих чоловіків не похилого віку.

11. Дизайн клінічного випробування	Група 1: відкритий, рандомізований кросовер 4 x 4 (дизайн Вільямса). Група 2: відкритий, рандомізований кросовер 6 x 3 (дизайн Вільямса).
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки не похилого віку у віці від ≥ 20 до < 45 років з індексом маси тіла від $\geq 17,6$ до $< 26,4$ кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ASP1517: Таблетка ASP1517 по 100 мг містила 100 мг ASP1517. Таблетка ASP1517 по 100 мг приймалася перорально разово. Кремезин: Дрібнозернисті гранули Кремезин 2 г містили 2 г кремезину в 1 упаковці. Кремезин приймали перорально по 2 г 3 рази на добу (6 г/добу).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Загалом, використання супутнього лікування (включаючи безрецептурні препарати), відмінного від гранул ЛЗ Кремезин 2 г із заздалегідь визначеним дозуванням, не дозволяли протягом усього дослідження, за винятком лікування небажаних явищ (НЯ/ПР).
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала ПР, ПР можливого печінкового походження, фізичний огляд, лабораторні аналізи (гематологія, біохімія і аналіз сечі), показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск в положенні лежачи, частота пульсу в положенні лежачи на спині і температура тіла в пахвових западинах) і ЕКГ /12 відведень/.
18. Статистичні методи	Всі дані з безпеки були узагальнені описовою статистикою.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><u>Група 1</u> Всього 16 чоловіків (раса не визначена) Середній вік (SD): 29,3 (7,8)</p> <p><u>Група 2</u> Всього 18 чоловіків (раса не визначена) Середній вік (SD): 28,7 (7,3)</p>
20. Результати ефективності	Не застосовується; ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні не повідомлялося про випадки смерті або СПР. Назофарингіт був єдиним небажаним явищем, яке виникло після лікування (TEAE), про який повідомлялося як в Групі 1, так і в Групі 2. Про назофарингіт повідомлялося у 1 з 16 суб'єктів, яким вводили тільки ASP1517 в Групі 1. В Групі 2 про назофарингіт повідомлялося у 3 з 18 суб'єктів (1 суб'єкт, якому вводили Кремезин за 2 години до ASP1517 та 2 суб'єкта, якому вводили Кремезин через 2 години після ASP1517). Всі зареєстровані TEAE в Групі 1 і

	<p>Групи 2 були легкого або середнього ступеня тяжкості і не були пов'язані з досліджуваним препаратом. Повідомлялося, про назофарингіт, що призводить до остаточного припинення прийому препарату, при прийомі досліджуваного препарату повідомлялося у 1 з 18 суб'єктів, яким вводили Кремезин через 2 години після ASP1517 в Групи 2.</p> <p>Клінічно значущі клінічні лабораторні показники гематології, біохімії та аналізу сечі в Групі 1 і Групі 2 не спостерігалися. Потенційно клінічно значущі значення ферментів печінки і загального білірубину не спостерігалися в Групі 1 і Групі 2.</p> <p>Не виникало клінічно значущих відхилень життєво важливих показників або в результатах ЕКГ /12 відведень/ в Групі 1 і Групі 2.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>В цілому, прийом разової пероральної дози 100 мг ASP1517 з Кремезином 2 г 3 рази на день здоровим дорослим чоловікам не похилого віку не викликало клінічно значущого впливу на експозицію ASP1517, коли ASP1517 і Кремезин вводилися одночасно або в різний час. Пероральні дози ASP1517, що вводяться окремо і в комбінації з Кремезином, в цьому дослідженні вважалися безпечними і тими, що добре переносяться, незалежно від умов дозування.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис) <u>Барбашева Н.В</u> _____ (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 про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди <i>(первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)</i>
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакокінетичне випробування ASP1517 - Оцінка впливу гідрату карбонату лантану на фармакокінетику ASP1517 у здорових дорослих чоловіків не похилого віку, №1517-CL-0205
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 24 листопада 2016 року по 20 грудня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних.	Запланована: всього 18 учасників (2 послідовності, 9 учасників в кожній послідовності). Фактична: всього 18 учасників (2 послідовності, 9 учасників у кожній послідовності).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: полягала в тому, щоб оцінити вплив гідрату карбонату лантану на фармакокінетику (ФК) разової пероральної дози 100 мг ASP1517 у здорових дорослих чоловіків не похилого віку при одночасному введенні. Вторинна мета: оцінити безпеку разової пероральної дози 100 мг ASP1517 з гідратом карбонату лантану у здорових дорослих чоловіків не похилого віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, рандомізований, 2-х періодний, 2-х послідовний кросовер

12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки не похилого віку у віці від ≥ 20 до < 45 років з індексом маси тіла від $\geq 17,6$ до $< 26,4$ кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Використовували таблетки ASP1517 100 мг. учасники отримували разову пероральну дозу у вигляді 1 таблетки 100 мг ASP1517 з 200 мл води відразу після сніданку в день 1 в період приймання ASP1517. Використовували гранули Fosrenol® 250 мг. учасники отримували 3 упаковки гранул фосренола по 250 мг (750 мг лантану) і 1 таблетку 100 мг ASP1517 одночасно з 200 мл води відразу після сніданку в день 1 в період прийому ASP1517 та гідрату карбонату лантану.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Загалом, використання супутніх препаратів (включаючи безрецептурні препарати), за винятком зазначеної дози і способу введення гранул фосренола 250 мг, що не дозволялося протягом усього дослідження, за винятком лікування небажаних явищ (НЯ/ПР).
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту і тяжкість НЯ/ПР, показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск в положенні лежачи на спині, частота пульсу в положенні лежачи і температура тіла в пахвових западинах), лабораторні аналізи (гематологія, біохімія і аналіз сечі), стандартні електрокардіограми (ЕКГ) /12 відведень/ і загальне обстеження лікарем.
18. Статистичні методи	Всі дані з безпеки були узагальнені описовою статистикою.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього 18 чоловіків (раса не визначена) Середній вік (SD) 32,9 (6,2)
20. Результати ефективності	Не застосовується; ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.
21. Результати безпеки	Небажані явища, що виникають у зв'язку з лікуванням (TEAE), були зареєстровані у 1 учасника (5,6%), який отримував тільки ASP1517; повідомлялося про дискомфорт в животі, нудоту і блювоту. Всі події вважалися пов'язаними з ASP1517 через тимчасову залежність від прийому ЛІЗ і початку події. Всі події відбулися в день 1 після прийому тільки ASP1517. Всі явища були легкого або середнього ступеня тяжкості. У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки, серйозні TEAE або TEAE, що призвели до припинення прийому. Не спостерігалось явних відмінностей в середніх змінах від вихідного рівня в результатах гематологічних і біохімічних тестів між тільки ASP1517 і ASP1517 + гідрат карбонату лантану. Не спостерігалось явних відмінностей у змінах результатів аналізу сечі в порівнянні з вихідним рівнем між тільки ASP1517 і ASP1517 + гідрат карбонату лантану. Середні зміни основних показників життєдіяльності в порівнянні з вихідним рівнем були невеликими для обох груп лікування. Під час дослідження на ЕКГ /12 відведень/ не спостерігалось клінічно значущих відхилень.

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Вплив лантану карбонату гідрату на експозицію ASP1517 був обмежений (мінімальний). Результати свідчать, що супутня доза гідрату карбонату лантану слабо впливає на абсорбцію ASP1517.</p> <p>Загалом, препарат ASP1517 добре переносився здоровими дорослими чоловіками не похилого віку, які отримували тільки ASP1517 і ASP1517 + гідрат карбонату лантану. Ніяких тенденцій, пов'язаних з тільки ASP1517 або ASP1517 + гідрат карбонату лантану, не спостерігалось в TEAE, клінічних лабораторних результатах, життєво важливих знакових вимірюваннях і результатах ЕКГ /12 відведень/.</p>
----------------------------------	---

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p> _____ (підпис) Барбашева Н.В _____ (П. І. Б.)</p>
---	--

25

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

Звіт про клінічне випробування № 6

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, Багатоцентрове відкрите випробування періодичного перорального прийому ASP1517 у пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією на діалізі, №1517-CL-0302
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 22 червня 2016 року по 2 серпня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 50 Фактична: 56
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку і ефективність роксадустату у пацієнтів з нирковою недостатністю та анемією, які перебувають на діалізі.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, без порівняння
12. Основні критерії включення	Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) у віці 20 років і старше, які отримували і повинні були пройти перитонеальний діаліз протягом періоду дослідження (за винятком пацієнтів, які перебувають на паралельному гемодіалізі, або тих, кому був призначений гемодіаліз протягом періоду дослідження). Пацієнти, які не отримували ESA, перебували на діалізі протягом як мінімум 4 тижнів, не отримували ESA після початку перитонеального діалізу або не отримували ESA протягом 6 тижнів до попередньої оцінки, або мали насичення трансферину (TSAT) $\geq 5\%$ або

	<p>сироваткового феритину ≥ 30 нг/мл протягом періоду скринінгу, та у яких 2 останніх рівня Hb перед реєстрацією під час періоду скринінгу задовольняли умовам: середнє з двох рівнів $<10,5$ г/дл і абсолютна різниця між 2 рівнями $\leq 1,3$ г/дл.</p> <p>Пацієнти, які отримували ESA, отримували ESA в дозах, затверджених в Японії, протягом не менше 8 тижнів до попередньої оцінки після початку перитонеального діалізу, мали або TSAT $\geq 20\%$, або сироватковий феритин ≥ 100 нг/мл протягом періоду скринінгу, та у яких 2 останніх рівня гемоглобіну (Hb) безпосередньо перед реєстрацією під час періоду скринінгу задовольняли: середнє з двох рівнів $\geq 10,0$ г/дл і $\leq 12,0$ г/дл.</p>												
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнти, які не отримували ESA: Роксадустат поставлявся у вигляді таблеток для перорального прийому в початковій дозі 50 або 70 мг 3 рази на тиждень протягом максимум 24 тижнів з подальшою підтримуючою дозою, яку можна було скорегувати.</p> <p>Пацієнти, які отримували ESA: початкова доза роксадустату визначалася на основі середньої тижневої дози протягом 4 тижнів до реєстрації у пацієнтів, які отримували рекомбінантний еритропоетин людини (rHuEPO) або дарбепоетин альфа, або середньої 4-тижневої дози протягом 8 тижнів до реєстрації у пацієнтів, які отримують епоетин бета, відповідно до наступного протоколу:</p> <table border="1" data-bbox="734 851 1548 1097"> <thead> <tr> <th>rHuEPO (МО/тиждень)</th> <th>Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)</th> <th>Епоетин бета (мкг/4 тижні)</th> <th>Роксадустат (мг/год.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><4500</td> <td>< 20</td> <td>≤ 100</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>≥ 4500</td> <td>≥ 20</td> <td>> 100</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Після цього була введена підтримуюча доза, яку можна було скорегувати через 4 тижні.</p>	rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)	Епоетин бета (мкг/4 тижні)	Роксадустат (мг/год.)	<4500	< 20	≤ 100	70	≥ 4500	≥ 20	> 100	100
rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)	Епоетин бета (мкг/4 тижні)	Роксадустат (мг/год.)										
<4500	< 20	≤ 100	70										
≥ 4500	≥ 20	> 100	100										
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується.</p>												
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Супутні ЛЗ були дозволені для прийому, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені:</p> <p>Білковий анаболічний гормон Тестостерон енантат Мепітіостан</p> <p>ESA був заборонений для пацієнтів, які не отримували ESA. Заборонялося використовувати такі супутні терапії за 4 тижні до попередньої оцінки та до кінця оцінки ефективності на 24-му тижні (або під час скасування).</p> <p>Переливання еритроцитів (за винятком випадків невідкладного лікування симптоматичної анемії).</p> <p>Вважається, що хірургічна процедура сприяє розвитку анемії.</p>												


<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Показники підтримки цільового рівня гемоглобіну (Hb) (частина пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 18-24 тижнів). Частота відповіді від вихідного рівня до кінця лікування (відповідь Hb визначається як: $Hb \geq 10,0$ г/дл і збільшення Hb в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з достовірно відомим вихідним рівнем). Частота відповіді від вихідного рівня до кінця лікування (відповідь Hb визначається як: $Hb \geq 10,5$ г/дл і збільшення Hb в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з достовірно відомим вихідним рівнем). Середній рівень гемоглобіну на 18-24 тижні. Зміна середнього рівня гемоглобіну з 18 по 24 тижні в порівнянні з вихідним рівнем. Швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) з 0 тижня до найбільш ранньої дати 4 тижні, часу скасування або часу коригування дози. Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл) після досягнення Hb 10,0 г/дл у кожного пацієнта. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня. Частка пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл), та час, необхідний для досягнення цього. Зміна рівня гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем щотижня. Гематокрит (Ht), ретикулоцити (Ret), залізо (Fe), феритин, трансферин, загальна залізо-зв'язувальна здатність (ТІВС), розчинний рецептор трансферину (sTfR), TSAT і вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr). Дослідження якості життя (QOL) (SF-36, EQ-5D-5L і FACT- An). Були використані наступні критерії оцінки. - SF-36: оцінка фізичного функціонування, оцінка життєздатності, оцінка фізичного компонента, оцінка психічного компонента. - EQ-5D-5L: оцінка за VAS, рухливість, догляд за собою, звичайна діяльність, біль/дискомфорт, тривога/депресія. - FACT-An: бал за субшкалою анемії, загальний бал FACT-An.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Показники життєдіяльності (артеріальний тиск в положенні сидячи, частота пульсу) Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/ Побічні ефекти (НЯ/ПР) Лабораторні дані (за винятком Hb, Ht, Ret, Fe, феритину, трансферину, ТІВС, sTfR, TSAT та CHr)</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>1. Швидкість підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 18-24 тижнів): розраховувалася швидкість підтримки цільового рівня гемоглобіну і 95% довірчий інтервал. 2. Частота відповіді від вихідного рівня до кінця лікування (відповідь Hb визначається як: $Hb \geq 10,0$ г/дл і збільшення Hb в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з вихідним рівнем): сукупна частота відповіді і 95% довірчий інтервал були розраховані. 3. Частота відповіді від вихідного рівня до кінця лікування (відповідь Hb визначається як: $Hb \geq 10,5$ г/дл і збільшення Hb</p>

	<p>від вихідного рівня на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з вихідним рівнем) були розраховані сукупна частота відповіді і 95% довірчий інтервал.</p> <p>4. Середні рівні гемоглобіну з 18 по 24 тижні: були розраховані зведені статистичні дані і 95% довірчий інтервал.</p> <p>5. Зміна середніх рівнів гемоглобіну з 18 по 24 тижні від вихідного рівня: розраховувалися зведена статистика і 95% довірчий інтервал.</p> <p>6. Швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) від тижня 0 до самої ранньої дати тижня 4, часу припинення прийому або часу коригування дози: була розрахована зведена статистика.</p> <p>7. Частка точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл) після досягнення Hb 10,0 г/дл у кожного пацієнта: була розрахована зведена статистика.</p> <p>8. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня: швидкість досягнення цільового рівня гемоглобіну розраховувалася для кожного тижня під час і після 1 тижня: показник досягнення цільового рівня гемоглобіну розраховувався для кожного тижня під час і після 1 тижня.</p> <p>9. Частка пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл), та час, необхідний для досягнення цього: розраховувалася швидкість досягнення цільового рівня гемоглобіну для кожного тижня на 1-му тижні і після нього, та був підготовлений графік Каплана -Мейера з нульовим тижнем в якості базової точки і початковим досягненням цільового рівня в якості події.</p> <p>10. Зміна рівня гемоглобіну від 0 тижня до кожного тижня: розраховувалася зведена статистика.</p> <p>11. Ht, Ret, Fe, феритин, трансферин, TIBC, sTfR, TSAT і CHr: сумарна статистика розраховувалася для кожного періоду часу.</p> <p>12. Огляд якості життя (SF-36, EQ-5D-5L і FACT-An): зведена статистика розраховувалася для кожного періоду часу.</p> <p>13. Частота (кількість) госпіталізацій: розраховувалася частота і кількість госпіталізацій на пацієнта з дати прийому першої дози до 3 днів після дати останньої дози. Якщо дата надходження в карту госпіталізації збігалася з датою виписки з попереднього запису, наприклад, тому що були створені 2 записи, щоб проілюструвати, що пацієнт був переведений з однієї лікарні в іншу або з стандартного лікувального в інтенсивне відділення інтенсивної терапії (ICU), потім 2 записи були об'єднані в 1 запис.</p> <p>Дані щодо безпеки узагальнені описовою статистикою.</p>										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <tr> <td>Разом</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>36 (64,3%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>20 (35,7%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>64,3 (10,3)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>56 (100%)</td> </tr> </table>	Разом	56	Чоловіки	36 (64,3%)	Жінки	20 (35,7%)	Середній вік (SD)	64,3 (10,3)	Монголоїдна раса	56 (100%)
Разом	56										
Чоловіки	36 (64,3%)										
Жінки	20 (35,7%)										
Середній вік (SD)	64,3 (10,3)										
Монголоїдна раса	56 (100%)										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Частота збереження пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) протягом 18-24 тижнів в FAS, склала 83,3% (95% ДІ: 35,9%, 99,6%) в групі, що не отримувала лікування ESA в дозі 50 мг ASP1517, 100,0% (95% ДІ: 59,0%, 100%) в ASP1517 70 мг ESA в групі, що не отримувала лікування, та 74,4% (95% ДІ: 58,8%, 86,5%) в об'єднаній групі, що отримувала ESA.</p>										

	<p>Частота збереження пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з хоча б одним значенням гемоглобіну протягом 18-24 тижнів в FAS, склала 83,3% (5/6 пацієнтів, 95% ДІ: 35,9%, 99,6%) в групі, що не отримувала ESA 50 мг ASP1517, 100,0% (7/7 пацієнтів, 95% ДІ: 59,0%, 100,0%) в групі, що не отримувала ESA 70 мг ASP1517, та 86,5 % (32/37 пацієнтів, 95% ДІ: 71,2%, 95,5%) в об'єднаній групі, що отримувала ESA.</p> <p>Сукупна частота відповіді ($Hb \geq 10,0$ г/дл і збільшення Hb від вихідного рівня на $\geq 1,0$ г/дл) від вихідного рівня до кінця лікування становила 100% як в групі, що не отримувала ESA в дозі 50 мг ASP1517, так і в групі, що не отримувала ESA в дозі 70 мг ASP1517.</p> <p>Сукупна частота відповіді ($Hb \geq 10,5$ г/дл і збільшення Hb від вихідного рівня на $\geq 1,0$ г/дл) від вихідного рівня до кінця лікування становила 100% як в групі, що не отримувала ESA в дозі 50 мг ASP1517, так і в групі, що не отримувала ESA 70 мг ASP1517.</p> <p>Середні рівні гемоглобіну на 18-24 тижні в FAS становили 11,07 г/дл в групі, що не отримувала 50 мг ESA ASP1517, 11,03 г/дл в групі, що не отримувала ESA 70 мг ASP1517, та 10,93 г/дл в об'єднаній групі, що отримувала ESA.</p> <p>Середня зміна середніх рівнів гемоглобіну на 18-24 тижні в порівнянні з вихідним рівнем в FAS склала 1,50 г/дл (95% ДІ: 0,43, 2,57) в групі, що не отримувала 50 мг ESA ASP1517, 1,86 г/дл (95% ДІ: 0,82, 2,90) в групі, що не отримувала 70 мг ESA ASP1517, та 0,14 г/дл (95% ДІ: -0,12, 0,39) в об'єднаній групі, що отримувала ESA.</p> <p>Середня (SD) швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) від вихідного рівня до самої ранньої дати 4-го тижня, скасування або коригування дози в FAS склала 0,193 (0,203) г/дл/тиждень в ASP1517 50 мг. Група, яка не отримувала ESA, 0,556 (0,408) г/дл/тиждень в групі, що не отримувала 70 мг ESA ASP1517, 0,136 (0,217) г/дл/тиждень в групі, що отримувала 70 мг ESA ASP1517, та 0,286 (0,302) г/дл/тиждень в групі, що отримувала 100 мг ESA ASP1517.</p> <p>Частка пацієнтів зі зміною гемоглобіну більше 0,5 г/дл/тиждень в групі FAS становила 0% в групі, що не отримувала ESA 50 мг ASP1517, 42,9% в групі, що не отримувала ESA 70 мг ASP1517, 8,7% в групі ASP1517 70 мг в групі, що отримувала ESA, та 20,0% в групі, що отримувала 100 мг ESA ASP1517.</p> <p>Середні значення Hb в групі, що не отримувала ESA в дозі 50 мг ASP1517, та в групі, що не отримувала ESA в дозі 70 мг ASP1517, були збільшені на 8-му тижні та потім підтримували цільовий рівень гемоглобіну до кінця лікування. Середні значення Hb в об'єднаній групі, що отримувала ESA, збільшувалися, а потім знижувалися до 14 тижня, а потім зберігали цільовий рівень Hb до кінця лікування.</p> <p>Середні зміни в оцінках SF-36, EQ-5D-5L і FACT-An були невеликими, та під час дослідження не спостерігалось явної тенденції. Частка пацієнтів, що поступили в лікарню протягом періоду лікування в групі, що не отримувала ESA в дозі 50 мг ASP1517, та в групі, що не отримувала ESA в дозі 70 мг ASP1517</p>
--	---

	і об'єднана група, що отримувала ESA, становила 50,0% (3/6 пацієнтів), 57,1% (4/7 пацієнтів) і 7,0% (3/43 пацієнта), відповідно. Частими причинами госпіталізації були показники лабораторних досліджень і НЯ/ПР.
21. Результати безпеки	<p>Частота виникнення небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (TEAE), склала 87,5% (49/56 пацієнтів) в цілому, 83,3% (5/6 пацієнтів) в групі, що не отримувала ESA в дозі 50 мг ASP1517, 71,4% (5/7 пацієнтів) в групі, яка не отримувала ESA в дозі 70 мг ASP1517, та 90,7% (39/43 пацієнтів) в об'єднаній групі, що отримувала ESA. Найбільш частими (частота $\geq 5\%$) TEAE в цілому були назофарингіт (25,0%), біль в спині (8,9%), інфекція в місці катетера, діарея, блювота (по 7,1% кожна), біль в животі, кон'юнктивіт, закреп, нудота і свербіж (5,4% кожен). Частота TEAE, пов'язаних з прийомом ЛЗ, в цілому склала 37,5% (21 з 56 пацієнтів). У жодній з груп лікування не повідомлялось про смерть. Частота серйозних TEAE в цілому склала 14,3% (8/56 пацієнтів). Серйозні TEAE виникли у 2 або більше пацієнтів, у всіх був перитоніт (3,6%, 2/56 пацієнтів). З 56 пацієнтів у всіх групах лікування, 1 (1. 8%) зазнав пов'язані з ЛЗ серйозні TEAE у вигляді рабдоміолізу. Частота виникнення TEAE, що призвели до скасування лікування, в цілому склала 7,1% (4/56 пацієнтів). Частота виникнення TEAE в інтервалі часу від ≥ 1 до ≤ 43 днів склала 57,1%, від > 43 до ≤ 85 днів була 56,6%, від > 85 до ≤ 127 днів склала 36,5%, від > 127 до ≤ 169 днів складала 34,0% та > 169 днів була 25,0%.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Лікування пероральним препаратом ASP1517 3 рази на тиждень дозволило скорегувати гемоглобін і підтримувати рівень гемоглобіну в цільовому діапазоні у японських пацієнтів із ХХН з анемією на діалізі, які не отримували ESA, незалежно від початкової дози; аналогічним чином рівень гемоглобіну може підтримуватися у японських пацієнтів із ХХН перитонеального діалізу з анемією, які попередньо отримували ESA і переведених на лікування ASP1517 3 рази на тиждень.</p> <p>Ефективність ASP1517 була продемонстрована стійкістю ефекту щодо цільового рівня гемоглобіну, а ASP1517 продемонстрував хорошу переносимість і прийнятний профіль безпеки, демонструючи профіль ПР, аналогічний профілям основної популяції пацієнтів з анемією і ХХН.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.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 про клінічне випробування № 7

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 2, багатоцентрове, рандомізоване, паралельне, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе випробування ASP1517 для лікування анемії у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, які не перебувають на діалізі, №1517-CL-0303
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 вересня 2013 року по 1 грудня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: всього 100 пацієнтів (25 на групу для групи плацебо, групи ASP1517 50 мг, групи ASP1517 70 мг і групи ASP1517 100 мг). Фактична: 107 пацієнтів: • Перша рандомізація (27 в групі плацебо, 27 в групі ASP1517 50 мг, 26 в групі ASP1517 70 мг і 27 в групі ASP1517 100 мг). • Друга рандомізація: 56 пацієнтів з першої рандомізованої групи (29 в режимі тричі на тиждень [TIW] і 27 в режимі один раз на тиждень [QW]).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Оцінити залежність доза-відповідь з точки зору ефективності та безпеки при періодичному прийомі ASP1517, коли призначали TIW у недіалізних пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) з анемією.

	<p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити відсоток пацієнтів, у яких досягається цільовий рівень гемоглобіну (Hb), та вплив лікування на підтримку гемоглобіну при періодичному введенні ASP1517 (TIW, QW) у недіалізних пацієнтів з ХХН з анемією. • Оцінити фармакокінетику (ФК) ASP1517.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з нирковою анемією, пов'язаною з недіалізною ХХН.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Капсули ASP1517, що містять 20 мг як ASP1517 і капсули, що містять 50 мг як ASP1517. Пацієнтів випадковим чином розподілили на групи лікування 1, 2, 3 або 4. Пацієнти почали приймати досліджуваний ЛЗ до сніданку на наступний день після виписаного рецепта.</p> <p>Група лікування 1: ASP1517 приймали перорально у початковій дозі 50 мг TIW.</p> <p>Група лікування 2: ASP1517 приймали перорально у початковій дозі 70 мг TIW.</p> <p>Група лікування 3: ASP1517 приймали перорально у початковій дозі 100 мг TIW.</p> <p>Група лікування 4: ASP1517 приймали перорально у початковій дозі плацебо TIW.</p> <p>Як правило, пацієнти приймали досліджуваний препарат перед сніданком TIW з 2- або 3-денними інтервалами протягом максимум 24 тижнів (вівторок-четвер-субота або середа-п'ятниця-неділя і т. д. протягом усього періоду лікування). Однак остання доза досліджуваного препарату була прийнята перед сніданком в день візиту на 24-му тижні.</p> <p>Період фіксованої дози був визначений як період від вихідного рівня до кінця оцінки на 6-му тижні.</p> <p>Період титрування був визначений як період після закінчення оцінки при відвідуванні на 6 тижні до кінця відвідування на 24 тижні. Після 6-го тижня було проведено коригування дози досліджуваного препарату, щоб рівень гемоглобіну (Hb) пацієнта міг підтримуватися в межах цільового діапазону від 10,0 до 12,0 г/дл. Рішення про необхідність корекції дози приймалося за призначенням на 6-й, -8, -10, -12, -14, -16, -18, -20 і -22-й візити з урахуванням зміни рівня гемоглобіну з плином часу.</p> <p>При обстеженні на 6, 8, 10, 12, 14 і 16 тижні пацієнти, які відповідали визначеним критеріям, проходили другу рандомізацію для дозування TIW або дозування QW. Пацієнти, лікування яких було переключено з дозування TIW на дозування QW в другій рандомізації, збільшили дозу на 2 ступені.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Капсула-плацебо ASP1517 представляла собою капсули, які містять ASP1517, але зовні відрізняються від капсул ASP1517 на 20 і 50 мг.


<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені за 6 тижнів до скринінгового обстеження та до кінця оцінки на 24-му тижні (або під час скасування):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Засоби, що стимулюють еритропоез (ЕСС) • Білковий анаболічний гормон • Тестостерон енантат • Мепітіостан <p>Умовно дозволені супутні препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарати заліза (внутрішньовенне введення) <p>Заборонялося використовувати препарати заліза (внутрішньовенне введення) з моменту скринінгового обстеження до закінчення оцінки на 24-му тижні (або під час скасування); проте, якщо насичення трансферину (TSAT) було менше 5%, а ферритин сироватки був менше 30 нг/мл, внутрішньовенні препарати заліза можна було використовувати для підтримки TSAT на рівні 5% або більше і феритин сироватки на рівні 30 нг/мл або більше. Умови для одночасного прийому препаратів заліза (пероральне лікування) були відсутні.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інгібітори HMG-CoA редуктази (статины) <p>Рекомендувалося одночасно використовувати інгібітори HMG-CoA редуктази (статины) в дозі, що не перевищує верхню межу добової дози, зазначеної нижче, з наступного дня відвідування для початку лікування до кінця оцінки на 24-му тижні (або часу припинення):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симвастатин 10 мг • Аторвастатин 10 мг • Розувастатин 10 мг (рСКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²) 2,5 мг (рСКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) • Флувастатин 30 мг • Правастатин 20 мг • Пітавастатин 2 мг <p>Заборонялося використовувати такі супутні терапії за 4 тижні до скринінгового обстеження до кінця обстеження на 24-му тижні (або під час скасування):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Переливання крові (крім невідкладної допомоги при симптоматичній анемії). • Вважається, що хірургічна процедура сприяє розвитку анемії.
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинною змінною ефективності була швидкість підвищення Hb (г/дл/тиждень) від вихідного рівня до остаточної оцінки в період фіксованої дози (на 6-му тижні, під час скасування або під час коригування дози). Вторинні змінні ефективності включали сукупну частоту відповіді (респондент визначався як пацієнт, у якого Hb був $\geq 10,0$ г/дл і досяг підвищення Hb $\geq 1,0$ г/дл від вихідного рівня), відсоток тимчасових точок вимірювання, в яких кожен пацієнт підтримував цільовий рівень гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) після досягнення рівня гемоглобіну $\geq 10,0$ г/дл, кількість пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня, кількість пацієнтів, які досягли цього рівня та час для досягнення нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл) і зміна гемоглобіну від базового рівня на кожному тижні.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки включали небажані явища (НЯ/ПР), життєво важливі ознаки (артеріальний тиск, частота пульсу), масу тіла, стандартну електрокардіограму (ЕКГ) /12 відведень/ і лабораторні дані.										
18. Статистичні методи	<p><u>Ефективність:</u> Швидкість підвищення Нб, первинної змінної, була проаналізована за допомогою процедури закритого тестування в наступному порядку з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA) з першою групою лікування на основі рандомізації (ASP1517 50 мг, 70 мг і 100 мг) в якості фактора, а рівень Нб на вихідному рівні та рСКФ при скринінговій оцінці в якості коваріат.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Порівняння ASP1517 100 мг і групи плацебо 2. Порівняння ASP1517 70 мг і групи плацебо 3. Порівняння ASP1517 50 мг і групи плацебо <p>Статистичні тести проводилися з двостороннім рівнем значущості 0,05.</p> <p><u>Безпека:</u> Показники частоти були зведені в таблицю для ПР і НЯ, для яких не можна було виключити зв'язок з досліджуваними препаратами (пов'язані з препаратом). Для лабораторних даних, даних про життєво важливі функції і т. д. були розраховані зведені статистичні дані або табульована частота відповідно до масштабу і характеру змінних.</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>50 (46,7%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>57 (53,3%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>63,8 (9,2)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td>не визначена</td> </tr> </table>	Всього	107	Чоловіків	50 (46,7%)	Жінок	57 (53,3%)	Середній вік (SD)	63,8 (9,2)	Раса	не визначена
Всього	107										
Чоловіків	50 (46,7%)										
Жінок	57 (53,3%)										
Середній вік (SD)	63,8 (9,2)										
Раса	не визначена										
20. Результати ефективності	<p>Для основної змінної, швидкості підвищення Нб від вихідного рівня до остаточної оцінки в період фіксованої дози, статистично значущі відмінності спостерігалися у всіх групах ASP1517 в порівнянні з групою плацебо, а також спостерігалася залежність доза-відповідь.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня (медіана) швидкість підвищення гемоглобіну від вихідного рівня в повному наборі аналізу (FAS) становила -0,052 (-0,080), 0,200 (0,205), 0,453 (0,410) та 0,570 (0,593) г/дл/тиждень в групі плацебо, ASP1517 групи по 50, 70 і 100 мг відповідно. Ставлення доза-відповідь спостерігали в скоригованій різниці середніх значень з групою плацебо з 95% довірчим інтервалом. • Статистично значимі відмінності спостерігалися у всіх 3 парних порівняннях в ANCOVA FAS між кожною групою ASP1517 і групою плацебо. <p>Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) в об'єднаній групі ASP1517 (61,3% в кінці дослідження), була вищою в порівнянні з групою плацебо (22,2% в кінці дослідження).</p> <p>Кількість пацієнтів, які досягли нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл), склало 8 (29,6%), 25 (92,6%), 26 (100,0%) та 27 (100,0%) пацієнтів в групі плацебо,</p>										

	<p>ASP1517 групи по 50, 70 і 100 мг відповідно. Середній час до першого досягнення нижньої межі цільового рівня гемоглобіну в FAS зменшився з дозою ASP1517; 3,7, 2,6 і 2,3 тижні в групах ASP1517 50 мг, 70 мг і 100 мг відповідно. Середній час до першого досягнення нижньої межі цільового рівня гемоглобіну в групі плацебо складав 8,1 тижні.</p> <p>Середній відсоток тимчасових точок вимірювання, в яких кожен пацієнт підтримував цільовий рівень Hb (від 10,0 до 12,0 г/дл) після досягнення Hb \geq 10,0 г/дл в FAS, становив 46,73%, 84,41%, 82,88% і 79,43% в групі пацієнтів плацебо, групи ASP1517 по 50, 70 і 100 мг відповідно.</p> <p>Середня концентрація ASP1517 в плазмі на 6 тижні (кінець періоду фіксованої дози) становила 536,733, 1086,563 і 1297,387 нг/мл в групах ASP1517 50 мг, 70 мг і 100 мг відповідно.</p> <p>У пацієнтів, які одночасно лікувалися фосфатною сполукою, результати були непереконаливими через невеликого розміру вибірки (n = 1) в кожній групі ASP1517. Аналогічним чином було важко зробити висновки про вплив супутнього сферичного вуглецевого абсорбенту через невеликого розміру зразки в групі 100 мг ASP1517 і загального дисбалансу.</p> <p>Для результатів другої рандомізації середні значення Hb в FAS в кінці лікування становили 10,80 г/дл для групи ASP1517 TIW і 10,42 г/дл для групи ASP1517 QW, досягаючи цільового рівня Hb протягом періоду підтримуючого лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Поширеними (частота > 5%) небажаними явищами, які виникають при лікуванні (TEAE) в об'єднаній групі ASP1517, були хронічний назофарингіт, діарея, нудота і ниркова недостатність. Частота зазначених явищ була вищою в об'єднаній групі ASP1517 в порівнянні з групою плацебо: назофарингіт (26,3% проти 22,2%), діарея (10,0% проти 3,7%), хронічна ниркова недостатність (6,3% проти 3,7%) і нудота (6,3% проти 0%).</p> <p>Частота пов'язаних з лікарськими препаратами TEAE була аналогічною в групі плацебо і групі ASP1517, за винятком групи 50 мг ASP1517: 14,8% (4/27 пацієнтів), 37,0% (10/27 пацієнтів), 15,4% (4/26 пацієнтів), 18,5% (5/27 пацієнтів) і 23,8% (19/80 пацієнтів) пацієнтів в групах плацебо, ASP1517 50 мг, 70 мг, 100 мг і об'єднаних групах ASP1517, відповідно.</p> <p>У жодній з груп лікування не повідомлялось про смерть.</p> <p>Частота серйозних TEAE була аналогічною в групі плацебо і групі ASP1517, за винятком групи 50 мг ASP1517; 7,4% (2/27 пацієнтів), 22,2% (6/27 пацієнтів), 7,7% (2/26 пацієнтів), 11,1% (3/27 пацієнтів) і 13,8% (11/80 пацієнтів) пацієнтів в групі плацебо, ASP1517 50 мг, 70 мг, 100 мг і об'єднаних груп ASP1517 відповідно. Це могло бути пов'язано з тим, що пацієнти старшого віку і з більш великою тривалістю ХХН і ХХН з анемією були рандомізовані в групу ASP1517 50 мг TIW.</p> <p>Частота виникнення TEAE, що призвели до припинення лікування в рамках дослідження, склала 7,4% (2/27 пацієнтів), 29,6% (8/27 пацієнтів), 11,1% (3/27 пацієнтів) і 13,8% (11/80 пацієнтів) в групі пацієнтів плацебо, ASP1517 50 мг, 100 мг і</p>

	<p>об'єднаних групах ASP1517, відповідно, в той час як жоден з пацієнтів в групі ASP1517 70 мг не припинив прийом через ТЕАЕ.</p> <p>На 4 тижні в об'єднаній групі ASP1517 середній рівень холестерину в сироватці знизився (мінімальне значення 3,487 ммоль/л [зміна -1,020 ммоль/л від вихідного рівня]), а середній рівень церулоплазміну в сироватці збільшився (максимальне значення 371,6 мг/л. [Зміна на 99,9 мг/л від вихідного рівня]) в порівнянні з групою плацебо. Помітних відмінностей між групами лікування в середніх значеннях інших лабораторних показників не спостерігалось.</p> <p>У жодного пацієнта не було аланінамінотрансферази і/або аспартатамінотрансферази > 3-кратної верхньої межі норми (ВМН) і загального білірубину > 2-х ВМН в комбінації найвищих значень, виміряних в одному і тому ж зразку під час дослідження.</p> <p>Не спостерігалось помітних змін в середніх значеннях систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску і частоти пульсу в групах плацебо і ASP1517 під час дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Ефективність ASP1517 була продемонстрована значимою різницею в порівнянні з плацебо і залежністю від дози в корекції гемоглобіну, а ASP1517 продемонстрував хорошу переносимість і прийнятний профіль безпеки, демонструючи профіль ПР, аналогічний профілям основної популяції пацієнтів з анемією і ХХН.</p> <p>Середні значення гемоглобіну (Hb) в повному аналізі, встановленому в кінці лікування, як для групи ASP1517 TIW, так і для групи ASP1517 QW, досягли цільового рівня Hb протягом періоду підтримуючого лікування.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.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 про клінічне випробування № 8

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk та контроль якості</i>) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Японське (Фаза 2) багатоцентрове, рандомізоване, 4-х стороннє паралельне, подвійне сліпе (Групи 1-3), відкрите (група 4), випробування активного компаратора (дарбепоетин альфа) переривчастого перорального дозування ASP1517 при гемодіалізі залежних пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією, №1517-CL-0304
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 березня 2013 року по 15 вересня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 Фактична: 130
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити залежність доза-відповідь з точки зору ефективності та безпеки при періодичному введенні роксадустату гемодіаліз-залежним пацієнтам з хронічною хворобою нирок з анемією. Вторинні цілі: оцінити відсоток пацієнтів, у яких досягається цільовий рівень гемоглобіну (Hb), та фармакокінетику при періодичному введенні роксадустату гемодіаліз-залежним пацієнтам з хронічною хворобою нирок з анемією.


11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, 4-х-стороннє паралельне, подвійне сліпе (Групи 1-3), відкрите (Група 4), активний компаратор
12. Основні критерії включення	Пацієнти з хронічним захворюванням нирок на стабільному підтримуючому гемодіалізі та з нирковою анемією отримували ESA з рівнем гемоглобіну до діалізу $\geq 10,0$ г/дл, у віці від ≥ 20 років і < 75 років і масою тіла після закінчення діалізу $\geq 40,0$ кг і $< 80,0$ кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Група лікування 1: роксадустат приймали перорально у початковій дозі 50 мг три рази на тиждень (TIW) пацієнти з що за певний час до цього приймали лікарський засіб-стимулятор еритропоезу (ESA). Група лікування 2: роксадустат приймали перорально у початковій дозі 70 мг три рази на добу пацієнти, які за певний час до цього приймали лікарський засіб-стимулятор еритропоезу (ESA). Група лікування 3: роксадустат приймали перорально у початковій дозі 100 мг TIW пацієнти, які за певний час до цього приймали лікарський засіб-стимулятор еритропоезу (ESA). Тривалість досліджуваного лікування становила не більше 24 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Група лікування 4: дарбепоетин альфа вводили внутрішньовенно в початковій дозі 20 мкг один раз на тиждень (QW) пацієнтам, що за певний час до цього приймали лікарський засіб-стимулятор еритропоезу (ESA), після чого отримувалася підтримуюча доза, яку можна було скорегувати. Тривалість досліджуваного лікування становила не більше 24 тижнів.
15. Супутня терапія	Одночасний прийом наступних препаратів був заборонений. Препарати, використання яких заборонено в період з початку «періоду вимивання» стимулятора еритропоезу (ESA) до кінця оцінки на 24 тижні (або під час скасування): ESA (крім дарбепоетину альфа для лікувальної Групи 4) Препарати, застосування яких заборонено в період з 6 тижнів до першої реєстрації до кінця оцінки на 24 тижні (або на момент скасування): білковий анаболічний гормон тестостерон енантат мепітіостан Заборонені супутні методи лікування: Супутнє використання таких методів лікування було заборонено протягом періоду від 4 тижнів до першої реєстрації до закінчення оцінки на 24 тижні (або під час припинення лікування). Переливання крові (крім невідкладної допомоги при симптоматичній анемії) Хірургічна процедура, яка може сприяти розвитку анемії (крім операції з відновлення шунта) офтальмологічна хірургія
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна змінна: Швидкість підвищення Hb (г/дл/тиждень) від вихідного рівня до остаточної оцінки в період фіксованої дози (на 6 тижні, під час скасування або під час коригування дози) Вторинні змінні: Кумулятивна швидкість відповіді за період від початку періоду титрування до кінця лікування (відповідач –

	<p>визначається як пацієнт з гемоглобіном $\geq 10,0$ г/дл і досягли підвищення рівня гемоглобіну $\geq 1,0$ г/дл від вихідного рівня).</p> <p>Відсоток тимчасових точок вимірювання, в яких кожен пацієнт підтримує цільовий рівень гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) після досягнення рівня гемоглобіну $\geq 10,0$ г/дл.</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня.</p> <p>Число і відсоток пацієнтів, які досягли Hb $\geq 10,0$ г/дл, та час до першого досягнення нижньої межі цільового рівня гемоглобіну (10,0 г/дл).</p> <p>Зміна гемоглобіну (Hb) в порівнянні з вихідним рівнем щотижня.</p>										
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінні безпеки включали небажані явища (НЯ/ПР), лабораторні дані, показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск, частота пульсу), стандартну електрокардіограму (ЕКГ) /12 відведень/ (включаючи оцінку QT на вихідному рівні та на 24-му тижні або під час скасування), рентген (кардіоторакального співвідношення), офтальмологічне обстеження (флюоресцентна ангіографія очного дна, фотографія очного дна, оптична когерентна томографія та перевірка гостроти зору).</p>										
18. Статистичні методи	<p>Первинний аналіз ефективності був проведений для FAS. Первинна змінна, швидкість підвищення гемоглобіну (Hb) (г/дл/тиждень) від вихідного рівня до остаточної оцінки в період фіксованої дози (на 6 тижні, час скасування або час коригування дози), були підсумовані з використанням описової статистики в такий спосіб: група рандомізації і об'єднаний TIW роксадустату і проаналізовані за допомогою контрастного тесту для оцінки трьох типів залежності доза-відповідь, використовуючи регресійну модель з групою лікування (групи доз роксадустату [50, 70 і 100 мг]) як фактор і Hb при вихідному рівні та дозі ESA перед вимиванням ESA в якості коваріанта.</p> <p>Лінійний: C1 = (-1, 0, 1)</p> <p>Початкове зростання при 100 мг: C2 = (-1, -1, 2)</p> <p>Плато при 70 мг: C3 = (-2, 1, 1)</p> <p>Статистичні тести проводилися з двостороннім рівнем значущості 0,05 зі статистичною поправкою на множинність з використанням методу на основі повторної вибірки.</p> <p>Вторинні та додаткові змінні ефективності та безпеки були проаналізовані описово.</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Разом</td> <td>127</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>93 (73,2%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>34 (26,8%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>61,6 (9,0)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>127 (100%)</td> </tr> </table>	Разом	127	Чоловіки	93 (73,2%)	Жінки	34 (26,8%)	Середній вік (SD)	61,6 (9,0)	Монголоїдна раса	127 (100%)
Разом	127										
Чоловіки	93 (73,2%)										
Жінки	34 (26,8%)										
Середній вік (SD)	61,6 (9,0)										
Монголоїдна раса	127 (100%)										
20. Результати ефективності	<p>Для основної змінної, швидкості підвищення Hb від вихідного рівня до остаточної оцінки протягом періоду фіксованої дози, статистично значуща залежність доза-відповідь спостерігалася у всіх 3 типах контрастного тесту для роксадустату («лінійний», «початкове зростання при 100 мг» та «Плато при 70 мг») в FAS.</p> <p>При подальшому аналізі чутливості в PPS точкові оцінки швидкості підвищення Hb були вище, ніж в FAS.</p>										

	<p>Що стосується швидкості підвищення гемоглобіну, негативні середні значення нахилу спостерігалися в групах роксадустату 50 і 70 мг в FAS, але не для медіани. Навпаки, всі групи роксадустату в PPS (50 мг, 70 мг і 100 мг) показали позитивні середні і медіанні значення нахилу.</p> <p>У FAS спостерігалася більша варіабельність швидкості підвищення гемоглобіну в групах роксадустату в порівнянні з групою дарбепоетину альфа.</p> <p>Вважається, що раннє припинення прийому через низькі значення Hb в ранній період фіксованого лікування, може пояснити невідповідність між FAS і PPS.</p> <p>В аналізах підгруп швидкість підвищення гемоглобіну протягом періоду фіксованої дози була вище у пацієнтів з низькою дозою лікування ESA до вимивання в порівнянні з пацієнтами з високою дозою лікування ESA перед вимиванням в FAS. У PPS швидкість підвищення Hb протягом періоду фіксованої дози була вищою у пацієнтів з масою від ≥ 40 до <60 кг у порівнянні з пацієнтами з масою від ≥ 60 до <80 кг на тижні 0 після гемодіалізу. Швидкість підвищення гемоглобіну протягом періоду фіксованої дози була вище у пацієнтів без супутнього застосування фосфат-зв'язувального засобу в порівнянні з пацієнтами з супутнім застосуванням фосфат-зв'язувального засобу в групах роксадустату.</p> <p>Для вторинних змінних частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) в групі дарбепоетину альфа, була в цілому нижчою в порівнянні з об'єднаною групою роксадустату під час дослідження. Середній час до першого досягнення нижньої межі цільового рівня гемоглобіну в FAS зменшувався порівняно з дозою роксадустату.</p> <p>Для середнього рівня гемоглобіну на 18-24-му тижнях в FAS результати всіх груп лікування виявилися схожими.</p> <p>Що стосується зміни рівня гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня гемоглобіну за 18-24 тижні в FAS, результати всіх груп рандомізації виявилися схожими.</p>
21. Результати безпеки	<p>Частка пацієнтів, у яких спостерігалися пов'язані з лікуванням ПР, була однаковою у всіх групах лікування. Частка пацієнтів, у яких спостерігалися пов'язані з ЛЗ ТЕАЕ і серйозні ТЕАЕ, в групах роксадустату була вищою, ніж в групі дарбепоетину альфа. Загальні (частота $> 5\%$) ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням в об'єднаній групі роксадустату включали назофарингіт, блювоту, нудоту, крововилив у сітківку, закреп і діарею. Загальні (частота $> 5\%$) ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням в групі дарбепоетину альфа включали назофарингіт, процедурну гіпотензію, вторинний гіперпаратиреоз, закреп, діарею, блювоту, роздратування і біль в спині. Звичайні (частота $> 1\%$) ТЕАЕ, пов'язані з лікарськими препаратами, включали блювоту, нудоту, крововилив у сітківку, гіпертензію і підвищення артеріального тиску в об'єднаній групі роксадустату, а також макулярний фіброз і гіпертензію в групі дарбепоетину альфа.</p> <p>Через очевидний дисбаланс між виникненням подій крововиливу в сітківку, при якому повідомлялося як про небажані явища, було вирішено провести описовий сукупний аналіз одних і тих же офтальмологічних зображень після централізованої та</p>

	<p>маскованої оцінки досвідченими оцінювачами. При інтерпретації результатів лікування необхідно враховувати, що групи лікування роксадустатом і дарбепоетином в цілому були добре збалансовані з точки зору факторів, пов'язаних з ефективністю роксадустату на вихідному рівні. Відмінності між групами були присутні з точки зору факторів, які передбачали нову патологію сітківки, включаючи більш тривалу тривалість діалізу і більшу кількість суб'єктів зі статусом лазерної терапії до лікування у пацієнтів, які отримували дарбепоетин. При скринінгу крововиливу в сітківку були помічені у 15,5% досліджуваної популяції до будь-якого досліджуваного втручання в аналіз. Під час лікування в цілому у 9 (10,1%) пацієнтів в об'єднаній групі роксадустату і у 2 (6, 5%) пацієнтів в групі дарбепоетину було виявлено новий або посилюваний крововилив в сітківку. Для групи пацієнтів без кровотеч на вихідному рівні частота нових або погіршення існуючих крововиливів в сітківку після початку лікування була порівнянна між об'єднаними групами лікування роксадустатом і дарбепоетином, 8,0% проти 7,1%, відповідно. Коли нові або погіршуючі оцінки крововиливів в сітківку були представлені по вихідному статусу, невелика кількість пацієнтів в групі з кровотечами в сітківці на вихідному рівні ускладнювала інтерпретацію даних, але частота до і під час лікування здавалася однаковою. Протягом дослідження в групах лікування роксадустатом і дарбепоетином альфа змін в товщині сітківки не спостерігалось. Коли нові або погіршуючі оцінки крововиливів в сітківку були представлені по вихідному статусу, невелика кількість пацієнтів в групі з кровотечами в сітківці на вихідному рівні ускладнювала інтерпретацію даних, але частота до і під час лікування здавалася однаковою.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Пероральний роксадустат (50, 70 і 100 мг 3 рази на день) збільшував рівні Hb дозозалежним чином у японських пацієнтів з анемією, залежних від гемодіалізу, які мали просто терапію ESA до прийому роксадустату. Наслідком дизайну дослідження вимивання ESA є те, що рівні гемоглобіну все ще падали в порівнянні з вихідним рівнем, коли пацієнти отримували роксадустат, та це пояснює негативну швидкість підвищення в групах з більш низькими дозами роксадустату. Незважаючи на падіння гемоглобіну, роксадустат відновлював рівні гемоглобіну, які можна порівняти з такими з контрольного зразка дарбепоетину альфа в ході дослідження.</p> <p>У цьому дослідженні фази 2 за участю японських гемодіалізо залежних пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією загальні TEAE в групах роксадустату були зареєстровані в категоріях SOC «очні захворювання», «шлунково-кишкові розлади» та «інфекції та інвазії».</p> <p>Була проведена регулярна офтальмологічна візуалізація, а відповідні зображення були зібрані і централізовано оцінені в маскувальній манері. Сукупний аналіз зазначених даних не планувався і не проводився, та вказані централізовані оцінки проводилися на індивідуальній основі. Результати зазначених оцінок були відправлені в дослідницькі центри для суб'єктивного прийняття дослідниками рішення про небажані явища, слід повідомляти про них як про небажані явища чи ні, на підставі загальних інструкцій протоколу за повідомленням про небажані явища. Через дисбаланс в звітах про крововиливи в сітківку, які були помічені в цьому дослідженні, було вжито додаткових аналізів з використанням більш цілеспрямованої методології. Результати зазначених аналізів не припускають зв'язку між роксадустатом і ризиком крововиливу в сітківку. На закінчення, дані про ефективність, отримані в цьому японському дослідженні фази 2, узгоджуються з прогресуванням</p>

	застосування роксадустату для фази 3 дослідження в Японії. Роксадустат був ефективний і не мав серйозних проблем з безпекою у японських гемодіалітичних пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією.
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис)
	<u>Барбашева Н.В</u> (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 про клінічне випробування № 9

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
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
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фаза 3, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне, подвійне сліпе випробування конверсії активного компаратора (дарбепоетин альфа) переривчастого перорального дозування ASP1517 у гемодіалітичних пацієнтів з хронічною хворобою нирок з анемією, №1517-CL-0307
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 30 листопада 2016 року по 15 березня 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 300 Фактична: 303
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Не меншу ефективність з перетворення рекомбінантного людського еритропоетину (rHuEPO) або дарбепоетину альфа в роксадустат досліджували з використанням дарбепоетину альфа як засіб порівняння у пацієнтів з нирковою анемією, які перебувають на гемодіалізі (HD). Безпека також була порівнянно оцінена.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване компаратором подвійне сліпе дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти, у яких було діагностовано хронічна ниркова недостатність (хронічна хвороба нирок, ХХН), отримували стабільну постійну підтримуючу терапію HD 3 рази на тиждень протягом більше 12 тижнів до попереднього обстеження

	<p>оцінки та були заплановані проходити HD 3 рази на тиждень протягом періоду дослідження; пацієнти з нирковою анемією, які отримували внутрішньовенне лікування rHuEPO (два рази на тиждень або 3 рази на тиждень) або дарбепоетин альфа в дозах, затверджених в Японії, більш ніж за 8 тижнів до попередньої оцінки. Середнє значення двох останніх рівнів гемоглобіну (Hb) пацієнта безпосередньо перед реєстрацією (перед діалізом після найтривалішого діалізного інтервалу) протягом періоду скринінгу має становити від 10,0 до 12,0 г/дл. У пацієнтів було або насичення трансферину (TSAT) $\geq 20\%$, або ферритин сироватки ≥ 100 нг/мл протягом періоду скринінгу. Пацієнти отримували HD через артеріовенозну фістулу, трансплантат або підшкірну фіксовану поверхневу артерію.</p>																								
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Дозу роксадустату визначали на основі середньої тижневої дози rHuEPO або дарбепоетину альфа протягом 4 тижнів до реєстрації у відповідності з наступним змінням дози, показаним нижче:</p> <table border="1" data-bbox="754 663 1520 864"> <thead> <tr> <th>rHuEPO (МО/тиждень)</th> <th>Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)</th> <th>Роксадустат (мг/год.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 4500</td> <td>< 20</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>≥ 4500</td> <td>≥ 20</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Роксадустат вводили 3 рази на тиждень протягом максимум 24 тижнів. Пацієнти, рандомізовані в групу лікування роксадустатом, отримували роксадустат з дня або наступного дня після призначення і дарбепоетин альфа - плацебо з дня призначення. Починаючи з запланованого візиту (обстеження) на 4-й тиждень, доза може бути скоригована.</p>	rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)	Роксадустат (мг/год.)	< 4500	< 20	70	≥ 4500	≥ 20	100															
rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)	Роксадустат (мг/год.)																							
< 4500	< 20	70																							
≥ 4500	≥ 20	100																							
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Дозу дарбепоетину альфа визначали на основі середньої тижневої дози rHuEPO або дарбепоетину альфа протягом 4 тижнів до реєстрації у відповідності з наступним перетворенням дози, показаним нижче:</p> <table border="1" data-bbox="754 1267 1520 1910"> <thead> <tr> <th>rHuEPO (МО/тиждень)</th> <th>Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)</th> <th>Компаратор (дарбепоетин альфа) (мкг/тиждень)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>< 12,5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>≤ 3000</td> <td>від $\geq 12,5$ до < 17,5</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>від > 3000 до ≤ 4500</td> <td>від $\geq 17,5$ до < 25</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>від > 4500 до ≤ 6000</td> <td>від ≥ 25 до < 35</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>> 6000</td> <td>від ≥ 35 до < 45</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>від ≥ 45 до < 55</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>≥ 55</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table>	rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)	Компаратор (дарбепоетин альфа) (мкг/тиждень)	-	< 12,5	10	≤ 3000	від $\geq 12,5$ до < 17,5	15	від > 3000 до ≤ 4500	від $\geq 17,5$ до < 25	20	від > 4500 до ≤ 6000	від ≥ 25 до < 35	30	> 6000	від ≥ 35 до < 45	40	-	від ≥ 45 до < 55	50	-	≥ 55	60
rHuEPO (МО/тиждень)	Дарбепоетин альфа (мкг/тиждень)	Компаратор (дарбепоетин альфа) (мкг/тиждень)																							
-	< 12,5	10																							
≤ 3000	від $\geq 12,5$ до < 17,5	15																							
від > 3000 до ≤ 4500	від $\geq 17,5$ до < 25	20																							
від > 4500 до ≤ 6000	від ≥ 25 до < 35	30																							
> 6000	від ≥ 35 до < 45	40																							
-	від ≥ 45 до < 55	50																							
-	≥ 55	60																							

	<p>Дарбепоедин альфа вводили один раз на тиждень протягом максимум 24 тижнів. Пацієнти, рандомізовані в групу лікування дарбепоедину альфа, отримували плацебо роксадустату з дня призначення або наступного дня і дарбепоедин альфа з дня призначення. Починаючи з запланованого візиту (обстеження) на 4 тиждень, доза може бути скоригована.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Ці лікарські засоби були заборонені за 6 тижнів до попередньої оцінки до кінця оцінки на 24 тижні (або під час скасування):</p> <p>Білковий анаболічний гормон Тестостерону енантат Мепітіостан</p> <p>Крім того, агент, що стимулює еритропоез (ESA) (за винятком компаратора в цьому дослідженні), був заборонений з дня 0 тижня до кінця оцінки на 24-му тижні.</p> <p>Заборонені супутні методи лікування та умови діалізу.</p> <p>(1) Заборонені супутні методи лікування</p> <p>Забороняється використовувати такі супутні терапії за 4 тижні до попередньої оцінки та до кінця оцінки на 24-му тижні (або під час скасування).</p> <p>Переливання еритроцитів (за винятком випадків невідкладного лікування симптоматичної анемії).</p> <p>Хірургічна процедура, що сприяє розвитку анемії (за винятком операції з відновлення шунта)</p> <p>Офтальмологічна хірургія</p> <p>(2) Умови діалізу</p> <p>Зміна кількості діалізу на тиждень (три рази на тиждень) не допускається:</p> <p>По можливості не рекомендується змінювати дні тижня для діалізу (три рази на тиждень), тип діалізаторів, тривалість діалізу на тиждень (призначення діалізу) і встановлені умови кровотоку (призначення діалізу).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка:</p> <p>Зміна рівнів гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем протягом періоду оцінки (період оцінки: 18-24 тижні).</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <p>Середній рівень гемоглобіну на 18-24 тижні.</p> <p>Швидкість підтримки цільового рівня гемоглобіну (частка пацієнтів, які досягли середнього рівня гемоглобіну від 10,0 до 12,0 г/дл протягом 18-24 тижнів)</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) щотижня.</p> <p>Зміна рівня гемоглобіну з 0 тижня на кожний тиждень.</p> <p>Частка точок вимірювання, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 18 по 24 тижні.</p> <p>Швидкість підвищення рівня гемоглобіну (г/дл/тиждень) з 0 тижня до найбільш ранньої дати 4 тижні, часу скасування або часу коригування дози.</p>

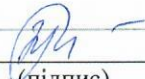
	<p>Гематокрит (Ht), ретикулоцити (Ret), залізо (Fe), феритин, трансферин, загальна залізо-зв'язувальна здатність (ТІВС), розчинний рецептор трансферину (sTfR), TSAT і вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr) Дослідження якості життя (QOL) (SF-36, EQ-5D-5L і FACT- An) Частота (кількість) госпіталізацій та тривалість госпіталізації</p>										
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Побічні ефекти (НЯ/ПР). Лабораторні дані (за винятком Hb, Ht, Ret, Fe, феритину, трансферину, ТІВС, sTfR, TSAT і CHr). Життєво важливі ознаки (частота пульсу і артеріальний тиск у положенні лежачи на спині). Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/. Офтальмологічне обстеження (фотографія очного дна, оптична когерентна томографія [ОКТ], гострота зору).</p>										
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз первинної кінцевої точки був виконаний на наборі протоколів (PPS) в якості первинного набору для аналізу. Ефективність роксадустату була підтверджена, якщо 95%-ний довірчий інтервал (ДІ) середнього рівня гемоглобіну в період оцінки знаходився в діапазоні від 10,0 до 12,0 г/дл в групі лікування роксадустатом. Щоб підтвердити не меншу ефективність роксадустату в порівнянні з дарбепоетину альфа, 95%-ний довірчий інтервал різниці між роксадустатом і дарбепоетину альфа (роксадустат-дарбепоетин альфа) як зміна рівнів гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем протягом періоду оцінки було проаналізовано за допомогою змішаної моделі повторних досліджень (моделювання з неструктурованою коваріаційною матрицею для групи пацієнтів). Модель враховувала групи лікування (роксадустат або дарбепоетин альфа), відвідування, вихідний рівень гемоглобіну, дозу ESA безпосередньо перед реєстрацією, попереднє або супутнє судинне захворювання сітківки, цукровий діабет, та взаємодію між візитами і терапевтичними групами в якості незалежних змінних. Не менша ефективність була підтверджена, якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці була повністю вище -0,75 г/дл. Зміна середніх рівнів гемоглобіну на 18-24 тижні в порівнянні з вихідним рівнем було підсумовано за допомогою описової статистики за PPS і повного аналітичного набору (FAS). Був проведений аналіз чутливості первинного аналізу, коваріаційний аналіз (ANCOVA) і аналіз з урахуванням декількох механізмів пропущених даних. Аналіз вторинних кінцевих точок та інших змінних проводився на FAS. Якщо не вказано інше, аналіз проводився за групою лікування (роксадустат або дарбепоетин альфа). Дані щодо безпеки узагальнені описовою статистикою.</p>										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>301</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>208 (69,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>93 (30,9%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>64,7 (10,9)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>301 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	301	Чоловіки	208 (69,1%)	Жінки	93 (30,9%)	Середній вік (SD)	64,7 (10,9)	Монголоїдна раса	301 (100%)
Всього	301										
Чоловіки	208 (69,1%)										
Жінки	93 (30,9%)										
Середній вік (SD)	64,7 (10,9)										
Монголоїдна раса	301 (100%)										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середнє значення (SE) середнього рівня гемоглобіну на 18-24 тижні в групі роксадустату становило 10,99 (0,06) г/дл з 95% довірчим інтервалом від 10,88 до 11,10 г/дл, що знаходилося в діапазоні від 10,0 до 12,0 г/дл. Таким чином, ефективність роксадустату була підтверджена.</p>										

	<p>Найменше квадратичне (LS) середнє (SE) зміни середніх рівнів гемоглобіну на 18-24 тижнях від вихідного рівня склало -0,04 (0,06) г/дл в групі роксадустату і -0,03 (0,06) г/дл в групі дарбепоетину альфа. Розрахункова різниця між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в середньому LS зміни середніх рівнів гемоглобіну на 18-24 тижнях від вихідного рівня становила -0,02 г/дл з нижньою межею 95% ДІ -0,18 г/дл, що було вище заздалегідь встановленого рівня, що становить -0,75 г/дл. Таким чином, була підтверджена не менша ефективність роксадустату перед дарбепоетином альфа.</p> <p>Результати вторинного аналізу та аналізу чутливості показали, що нижні межі 95% довірчого інтервалу для різниці між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в середньому змінювали середні рівні гемоглобіну на 18-24 тижнях від вихідного рівня і були вище -0,75 г/дл, що підтвердили надійність результатів первинного аналізу.</p> <p>Середнє значення (SD) середнього рівня гемоглобіну на 18-24 тижні склало 11,00 (0,60) г/дл в групі роксадустату і 10,95 (0,63) г/дл в групі дарбепоетину альфа. Різниця (95% ДІ) між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в середніх рівнях Hb на 18-24 тижнях склала 0,05 (-0,10, 0,20) г/дл.</p> <p>Частота підтримуючої терапії (95% ДІ) протягом 18-24 тижнів склала 79,3 (72,0, 85,5)% в групі роксадустату і 83,4 (76,5, 89,0)% в групі дарбепоетину альфа. Різниця (95% ДІ) між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в швидкості підтримки цільового рівня гемоглобіну склала -4,1 (-13,6, 5,3)%. У пацієнтів з хоча б одним значенням Hb протягом 18-24 тижнів підтримуюча частота (95% ДІ) склала 95,2 (89,8, 98,2)% в групі роксадустату і 91,3 (85,3, 95,4)% в групі дарбепоетину альфа. Різниця (95% ДІ) між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в швидкості підтримки цільового рівня гемоглобіну для пацієнтів з хоча б одним значенням гемоглобіну протягом 18-24 тижнів склала 3,9 (-2,9, 10,7)%.</p> <p>Частка (95% ДІ) пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) в кінці лікування (ЕОТ), склала 78,7 (71,2, 84,9)% в групі роксадустату і 85,4 (78,8, 90,6)% в групі дарбепоетин альфа. Різниця (95% ДІ) між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в частці пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну при ЕОТ, склала -6,8 (-16,1, 2,5)%. У групі роксадустату частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну, тимчасово знизилася з 1 по 3 тиждень, а потім покращилася тенденція до зниження з 6 по 12 тиждень, а потім стала стабільною завдяки ЕОТ. У групі дарбепоетину альфа частка пацієнтів, які досягли цільового рівня гемоглобіну, була стабільною завдяки ЕОТ.</p> <p>Середні значення Hb підтримувалися на цільовому рівні (від 10,0 до 12,0 г/дл) як в групах роксадустату, так і в групах дарбепоетину альфа за допомогою ЕОТ, та ніяких помітних змін не спостерігалось. Різниця між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в зміні рівнів гемоглобіну з 0-го тижня склала від 0,21 до 0,29 г/дл з 3-го по 5-й тиждень, оскільки в групі роксадустату спостерігалось тимчасове підвищення рівня гемоглобіну з 0-го тижня, але в іншій підгрупі ЕОТ спостерігались нижчі показники (від -0,17 до 0,18 г/дл).</p>
--	--

	<p>Середня (SD) частка точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням гемоглобіну (від 10,0 до 12,0 г/дл) з 18 по 24 тижні, склала 85,67 (22,66)% в групі роксадустату і 86,99 (22,21)% в групі дарбепоетину альфа. Різниця (95% ДІ) між групами роксадустату і дарбепоетину альфа в частці точок вимірювання, які відповідали цільовим рівням гемоглобіну, склала -1,32 (-6,77, 4,14)%.</p> <p>Середня (SD) швидкість підвищення рівня гемоглобіну склала 0,129 (0,331) г/дл/тиждень в групі роксадустату і -0,017 (0,195) г/дл/тиждень в групі дарбепоетину альфа. Частка пацієнтів, у яких швидкість підвищення рівня гемоглобіну перевищувала 0,5 г/дл/тиждень, становила 10,7% (16/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 0,7% (1/151 пацієнт) в групі дарбепоетину альфа.</p> <p>Середні значення Ht збільшувалися з 0-го по 4-й тиждень, а потім знижувалися до 8-го тижня і потім ставали стабільними завдяки ЕОТ в групі роксадустату, в той час як в групі дарбепоетину альфа помітних змін не спостерігалось. Середні значення ретикулоцитів/еритроцитів збільшувалися з 0-го по 2-й тиждень, а потім знижувалися до 4-го тижня і потім ставали стабільними завдяки ЕОТ в групі роксадустату, в той час як в групі дарбепоетину альфа помітних змін не спостерігалось. Середні значення феритину трохи знизилися з тижня 0 до тижня 2, а потім стали стабільними завдяки ЕОТ в групах як роксадустату, так і дарбепоетину альфа. Середні значення трансферину і ТІВС збільшувалися з тижня 0 до тижня 4, а потім стали стабільними завдяки ЕОТ в групі роксадустату, в той час як в групі дарбепоетину альфа помітних змін не спостерігалось. Ніяких помітних змін у середніх значеннях для Fe, sTfR, TSAT або Chr не спостерігалось під час кожного обстеження та ЕОТ як в групі роксадустата так і в групі дарбепоетину альфа, і не спостерігалось помітної різниці між групами.</p> <p>Середні зміни протягом з 0 по 24 тижні в оцінках SF-36, EQ-5D-5L і FACT-An були невеликими, та ніяких явних змін під час дослідження не спостерігалось ні в групі роксадустату, ні в групі дарбепоетину альфа. Не спостерігалось явної різниці між групами роксадустату і дарбепоетину альфа за шкалами SF-36, EQ-5D-5L і FACT-An.</p> <p>Частка пацієнтів, госпіталізованих в період лікування, склала 17,3% (26/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 13,2% (20/151 пацієнт) в групі дарбепоетину альфа. Середня (SD) кількість госпіталізацій склала 0,2 (0,6) випадки в групі роксадустату і 0,2 (0,5) випадки в групі дарбепоетину альфа. Не спостерігалось явної різниці між групами роксадустату і дарбепоетину альфа по частоті госпіталізацій. Середня (SD) загальна тривалість госпіталізації склала 9,1 (16,9) дня в групі роксадустату і 15,1 (32,4) дня в групі дарбепоетину альфа.</p> <p>Аналіз підгруп показав, що середнє (стандартне відхилення) зміни середніх рівнів гемоглобіну на 18-24 тижнях від вихідного рівня в групах роксадустату і дарбепоетину альфа становило -0,03 (0,79) і -0,03 (0,88) г/дл в С-реактивному білку (CRP) < 28,57 нмоль/л підгрупі та -0,13 (0,81) і -0,18 (0,94) г/дл в ≥ 28,57 нмоль/л підгрупі, відповідно. У групі дарбепоетину альфа необхідно було вводити</p>
--	--

	<p>дарбепоетин альфа в більш високих дозах для пацієнтів з високим рівнем CRP, ніж для пацієнтів з низьким рівнем CRP, для підтримки їх рівня Нб. Однак в групі роксадустату значних змін в дозі роксадустату, пов'язаних з рівнем CRP, не спостерігалось.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частота виникнення небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (TESAE), склала 86,0% (129/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 82,9% (126/152 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа. Звичайними (частота \geq 5% в будь-якій групі рандомізації) пов'язаними з лікуванням ПР були назофарингіт, стеноз шунта, діарея, контузія і блювота. З них явища, які частіше виникали в групі роксадустату в порівнянні з групою дарбепоетину альфа, включали назофарингіт (34,7% проти 26,3%) і блювоту (6,7% проти 2,0%). Крововилив в сітківку було зареєстровано у 3,3% (5/150 пацієнтів) в групі роксадустату і у 3,9% (6/152 пацієнтів) в групі дарбепоетину альфа. Важкі TESAE були зареєстровані у 2,7% (4/150 пацієнтів) в групі роксадустату і у 2,0% (3/152 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа. Всі інші TESAE були легкого або середнього ступеня тяжкості.</p> <p>Частота TESAE, пов'язаних з лікарськими препаратами, склала 22,0% (33/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 13,2% (20 з 152 пацієнтів) у групі дарбепоетину альфа. Пов'язані з лікарськими препаратами TESAE з частотою \geq 1% в групі роксадустату включали артеріальну гіпертензію (3,3%), крововилив у сітківку, блювоту і гіпоальбумінемію (по 2,0% кожна), нудоту, діарею, нездужання та гіперкаліємію (по 1,3% кожна). TESAE, пов'язані з ЛЗ, з частотою \geq 1% в групі дарбепоетину альфа мали крововилив в сітківку (2,6%), артеріальну гіпертензію (2,0%) і запаморочення (1,3%). Ні в групі роксадустату, ні в групі дарбепоетину альфа не було виявлено будь-якої конкретної схеми TESAE, пов'язаної з лікарськими препаратами. Про тяжкі побічні ефекти, пов'язані з лікарськими препаратами, повідомлялося у 0,7% (1/150 пацієнтів) в групі роксадустату і у 1,3% (2/152 пацієнтів) в групі дарбепоетину альфа. Всі інші TESAE, пов'язані з прийомом ЛЗ, були легкого або середнього ступеня тяжкості.</p> <p>Частота виникнення серйозних небажаних явищ, що виникли в результаті лікування (TESAE), склала 20,7% (31/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 14,5% (22/152 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа. TESAE, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів в групі роксадустату, включали стеноз шунта (4,0%, 6/150 пацієнтів), оклюзію шунта (2,0%, 3/150 пацієнтів), целюліт і тромбоз глибоких вен (1,3%, 2/150 пацієнтів кожен). TESAE, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів в групі дарбепоетину альфа, включали стеноз шунта (4,6%, 7/152 пацієнта), стенокардію і оклюзію шунта (1,3%, 2/152 пацієнта кожен). Частота пов'язаних з лікарськими препаратами TESAE склала 3,3% (5/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 3,9% (6/152 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа. Не було пов'язаних з лікарськими препаратами TESAE, що спостерігалися у 2 або більше пацієнтів, які приймають роксадустат або в групі дарбепоетину альфа.</p> <p>Частота виникнення TESAE, що призвели до скасування лікування, склала 8,7% (13/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 5,3% (8/152 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа. Частота пов'язаних з лікарськими засобами TESAE, що призводять до припинення лікування, склала 5,3% (8/150 пацієнтів) в групі роксадустату і 3,3% (5/152 пацієнта) в групі дарбепоетину альфа. Не було TESAE,</p>

	<p>що призвело до скасування лікування у 2 або більше пацієнтів в будь-якій групі лікування.</p> <p>Смертельні випадки були зареєстровані тільки в групі роксадустату, частота склала 1,3% (2/150 пацієнтів).</p> <p>При аналізі підгруп не було виявлено помітних відмінностей в частоті виникнення TESAЕ між підгрупами або між групами роксадустату і дарбепоетину альфа.</p> <p>В результаті клінічної лабораторної оцінки не було виявлено клінічно значущих змін середніх значень в порівнянні з тижнем 0 важливих для безпеки гематологічних і біохімічних змінних ні в групі роксадустату, ні в групі дарбепоетину альфа при кожному обстеженні та ЕОТ.</p> <p>В результаті оцінки показників життєво важливих функцій ні в групі роксадустату, ні в групі дарбепоетину альфа не було виявлено клінічно значущих змін середніх значень в порівнянні з тижнем 0 важливих для безпеки змінних показників життєво важливих функцій (систоличний артеріальний тиск [САД], діастолічний артеріальний тиск [ДАТ] і частота пульсу) при кожному обстеженні та ЕОТ.</p> <p>В результаті оцінки ЕКГ не було виявлено клінічно значущих відмінностей в залежності від часу вимірювання або між групами роксадустату і дарбепоетину альфа.</p> <p>За результатами офтальмологічного обстеження частка пацієнтів з новими або погіршуючимися крововиливами в сітківку в період лікування в групах роксадустату і дарбепоетину альфа склала 32,4% (46/142 пацієнтів) і 36,6% (53/145 пацієнтів) відповідно. Ніяких клінічно значущих середніх змін товщини сітківки в порівнянні з тижнем 0 не було виявлено ні в групі роксадустату, ні в групі дарбепоетину альфа при кожному відвідуванні та ЕОТ. Вказані дані свідчать про відсутність підвищеного ризику офтальмологічних аномалій, включаючи крововилив у сітківку, у пацієнтів, які отримували роксадустат, в порівнянні з дарбепоетину альфа.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дослідження досягло своєї мети та підтвердило ефективність роксадустату та його не меншу ефективність у порівнянні з дарбепоетину альфа з точки зору підтримки рівнів гемоглобіну в межах цільового діапазону у пацієнтів з нирковою анемією, які отримують HD.</p> <p>Роксадустат добре переносився, а профіль безпеки роксадустату був порівнянний з профілем безпеки дарбепоетину альфа.</p> <p>Частота нових випадків або погіршення крововиливів в сітківку в групі роксадустату була не вищою, ніж в групі дарбепоетину альфа.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">  (підпис) Барбашева Н.В (П. І. Б.) </p>
---	---