

120

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 № 23

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	Фаза 1, відкрите перехресне випробування з однією послідовністю для оцінки впливу роксадустату на фармакокінетику аторвастатину у здорових суб'єктів, 1517-CL-0538
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 24 липня 2014 року по 29 серпня 2014 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: визначити вплив роксадустату на фармакокінетику разової пероральної дози аторвастатину. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо та у комбінації з аторвастатином.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, однослідовний кросовер.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки Роксадустату застосовувалися внутрішньо по 2 таблетки по 100 мг. На 4-й день пацієнти розпочали лікування роксадустатом та отримували разові дози роксадустату через день до 14-го дня. На 10-й день роксадустат вводили одночасно з аторвастатином.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки аторвастатину (Сортіс®) перорально вводили у вигляді 1 таблетки по 40 мг. На 1-й день випробувані отримали разову дозу аторвастатину. На 10-й день одночасно з аторвастатином вводили роксадустат.										
15. Супутня терапія	Суб'єкти повинні утримуватися від використання будь-яких прописаних або не прописаних ЛЗ (включаючи гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію, вітаміни, натуральні та трав'яні засоби (наприклад, звіробій)) протягом 2 тижнів (або 5 показників періоду напіввиведення, залежно від того, що довше), відповідне вивчення прийому препарату до закінчення останнього обстеження випробування (заклучного візиту) (ESV). Допускається прийом парацетамолу в обмеженій кількості (не більше 2 г/добу). Грейпфрут (або будь-які продукти, що містять грейпфрут, включаючи сік), апельсини Севільї (або будь-які продукти, що містять апельсин Севільї, включаючи сік) або яблучний сік, не допускаються протягом 7 днів до прийому досліджуваного препарату (до ESV).										
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.										
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск та пульс), клінічні лабораторні тести (гематологія, біохімія та аналіз сечі) та рутинні електрокардіограми /12 відведень/ (ЕКГ).										
18. Статистичні методи	Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>15 (62,5%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>9 (37,5%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>43,5 (10,2)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>24 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	24	Чоловіки	15 (62,5%)	Жінки	9 (37,5%)	Середній вік (SD)	43,5 (10,2)	Європеїдна раса	24 (100%)
Всього	24										
Чоловіки	15 (62,5%)										
Жінки	9 (37,5%)										
Середній вік (SD)	43,5 (10,2)										
Європеїдна раса	24 (100%)										
20. Результати ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.										
21. Результати безпеки	Під час проведення цього клінічного випробування не було випадків смерті, серйозних побічних ефектів або НЯ, які призвели до припинення прийому досліджуваного препарату або клінічного випробування. Загалом після прийому тільки аторвастатину у 2 (8,3%) пацієнтів було зареєстровано 4 небажані явища (TEAEs), що виникли в результаті лікування, у 3 (12,5%) пацієнтів після прийому тільки роксадустату було зареєстровано 4 небажані явища, пов'язані з лікуванням, та 12 небажаних явищ – у 7 (29,2%) суб'єктів після прийому роксадустату у поєднанні з аторвастатином. Розподіл TEAEs, про який повідомлялося, лікування не було однаковим: у суб'єктів після прийому роксадустату в комбінації з аторвастатином було зареєстровано більше TEAEs, ніж у суб'єктів після прийому одного аторвастатину та одного роксадустату; проте періоди були рівними за довжиною. Загалом, дослідник розглянув 2 TEAEs, зареєстрованих для 2 (8,3%) суб'єктів після прийому тільки аторвастатину, 3 TEAEs (пов'язаних з терапією), зареєстрованих для 2 (8,3%) суб'єктів після прийому тільки роксадустату, та 7 TEAEs (пов'язаних з терапією), зареєстрованих для 5 (20, 8%) суб'єктів після прийому роксадустату у комбінації з аторвастатином, можливо пов'язаним з досліджуваним препаратом.										

	<p>Більшість пов'язаних з лікуванням ТЕАЕс, повідомлених для суб'єктів, вважалися дослідником легкими за ступенем тяжкості. Найбільш частими небажаними явищами, про які повідомлялося, були сухість у роті та головний біль при шлунково-кишкових розладах та розладах нервової системи, відповідно. Не спостерігалось клінічно значущих змін ні в клінічних лабораторних показниках, ні в показниках життєдіяльності, ні в оцінках ЕКГ /12 відведень/.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Паралельне введення 200 мг роксадустату з разовою дозою 40 мг аторвастатину призвело до зміни фармакокінетики аторвастатину. На підставі оцінки середніх геометричних співвідношень найменших квадратів (з/без роксадустату) показники AUC_{inf} та C_{max} збільшились у 2,0 та 1,3 рази відповідно.</p> <p>Багаторазові пероральні дози 200 мг роксадустату, що вводяться одночасно з разовою пероральною дозою аторвастатину 40 мг здоровим чоловікам і жінкам, в цілому вважалися безпечними та добре переносимими у цьому клінічному випробуванні.</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 № 24

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	Фаза 1, відкрите, рандомізоване, перехресне випробування для оцінки впливу рознесеного за часом прийому роксадустату та симвастатину на фармакокінетику симвастатину у здорових суб'єктів, 1517-CL-0541
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 березня 2015 року по 5 травня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: визначити вплив роксадустату на фармакокінетику симвастатину при введенні з поділом у часі. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо та в комбінації з симвастатином при роздільному застосуванні. Оцінити фармакокінетику багаторазового прийому роксадустату.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, рандомізований кросовер

12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі.												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки Роксадустату містять 100 мг роксадустату. Роксадустат застосовувався у вигляді 2 таблеток по 100 мг на дозу. Пероральні дози роксадустату вводили на 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 та 17 дні.												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки симвастатину (Зокор®) містили 40 мг активного інгредієнта (симвастатину). Симвастатин перорально вводили по 1 таблетці по 40 мг на дозу. Симвастатин перорально вводили на 1, 9, 13 та 17 дні.												
15. Супутня терапія	Суб'єкти повинні утримуватися від використання будь-яких прописаних або не прописаних ЛЗ (включаючи гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію, вітаміни, добавки кальцію та заліза, натуральні та рослинні засоби, а також будь-які продукти, що містять грейпфрут, будь-які продукти, що містять севільський апельсин, або яблучний сік) з моменту прийому досліджуваного препарату до заключного візиту випробування (ESV). Єдиними дозволеними ліками під час клінічного випробування є парацетамол, не більше 2 г/добу.												
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.												
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій (систолический артеріальний тиск [САТ], діастолічний артеріальний тиск [ДАТ] та пульс [для звичайних оцінок безпеки та 48-годинних оцінок]), клінічні лабораторні аналізи (гематологія, біохімія та аналіз сечі) та стандартні електрокардіограми /12 відведень/ (ЕКГ).												
18. Статистичні методи	Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>12 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>12 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>45,0 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>23 (95,8%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса (або афроамериканці)</td> <td>1 (4,2%)</td> </tr> </table>	Всього	24	Чоловіки	12 (50,0%)	Жінки	12 (50,0%)	Середній вік (SD)	45,0 (9,9)	Європеїдна раса	23 (95,8%)	Негроїдна раса (або афроамериканці)	1 (4,2%)
Всього	24												
Чоловіки	12 (50,0%)												
Жінки	12 (50,0%)												
Середній вік (SD)	45,0 (9,9)												
Європеїдна раса	23 (95,8%)												
Негроїдна раса (або афроамериканці)	1 (4,2%)												
20. Результати ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.												
21. Результати безпеки	Під час проведення цього клінічного випробування не було смертей, серйозних побічних ефектів чи НЯ, які призвели до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату чи клінічного випробування. Всього повідомлялося про 6 пов'язаних з лікуванням ТЕАЕс для 5 (20,8%) суб'єктів після прийому тільки симвастатину, про 12 пов'язаних з лікуванням ТЕАЕс зареєстровано для 9 (37,5%) суб'єктів після прийому симвастатину, що вводиться за 2 години до роксадустату, про 8 пов'язаних з лікуванням ТЕАЕс повідомлялося для 6 (25,0%) суб'єктів. після прийому симвастатину, що вводиться через 4 години після роксадустату, та 9 пов'язаних з лікуванням ТЕАЕс, які зареєстровані у 4 (16,7%) суб'єктів після прийому симвастатину, що вводиться через 10 годин після роксадустату (періоди режиму не були рівними за тривалістю).												

	<p>В цілому, дослідник розглянув 1 ТЕАЕ (пов'язаний з терапією) запаморочення, зареєстроване для 1 (4,2%) суб'єкта після прийому симвастатину через 4 години після роксадустату, та 2 ТЕАЕs (пов'язаних з терапією) запаморочення, зареєстровані для 1 (4,2%) після прийому симвастатину, що вводиться через 10 годин після роксадустату, що можливо пов'язано з досліджуваним препаратом. Дослідник вважає, що пов'язаним з лікуванням ТЕАЕs, ймовірно, не пов'язані з досліджуваним препаратом. Більшість описаних пов'язаних з лікуванням ТЕАЕs у суб'єктів були пораховані дослідником легкими за ступенем тяжкості. Найчастіше повідомлялося про головний біль при розладах нервової системи СОС. Не спостерігалось клінічно значущих змін у жодному з клінічних лабораторних показників або ЕКГ /12 відведень/. Ніякі вимірювання САТ, ДАТ та пульсу дослідником не вважалися клінічно значущими для рутинної оцінки показників життєво важливих функцій або для 48-годинної оцінки показників життєдіяльності після разової та багаторазової (один раз на день) доз роксадустату. Узгоджені за часом середні зміни САТ, ДАТ та пульсу щодо вихідного рівня для разової дози роксадустату (3 день) та багаторазових доз роксадустату один раз через день (7 і 15 днів) були аналогічними.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Введення симвастатину за 2 години до, 4 години після та 10 годин після роксадустату, призводило до збільшення AUC_{inf} у 1,68, 1,74 та 1,56 рази для симвастатину та у 1,89, 3,42 та 2,51 рази до підвищення AUC_{inf} для кислоти симвастатину, відповідно. Після разового та багаторазового (один раз через день) прийому роксадустату істотних відмінностей у фармакокінетиці роксадустату не спостерігалось. Накопичення на основі AUC_{48} було обмежене. Роксадустат, що застосовується окремо і в комбінації з симвастатином, при паралельному прийомі з рознесенням у часі здоровим чоловікам і жінкам, в цілому вважався безпечним і добре переносимим у цьому клінічному випробуванні.</p>

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

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 № 25

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	Фаза 1, випробування для оцінки фармакокінетики роксадустату у суб'єктів з різним ступенем ниркової функції, 1517-CL-0543
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 грудня 2016 року по 11 грудня 2017 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучене Королівство (Великобританія), Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 48 Фактична: 34
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Суб'єкти з нормальною функцією нирок або тяжкими порушеннями функції нирок: Оцінити фармакокінетику роксадустату та його основних метаболітів у плазмі та сечі. Суб'єкти з термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD), що знаходяться на безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі або автоматизованому перитонеальному діалізі: Оцінити фармакокінетику роксадустату та його основних метаболітів у плазмі, сечі та діалізаті. Суб'єкти з ESRD, що знаходяться на гемодіалізі (HD) або гемодіафільтрації (HDF): Оцінити фармакокінетику роксадустату та його основні метаболіти в плазмі, сечі та діалізі.

	<p>Оцінити вплив діалізу на фармакокінетику роксадустату та його основних метаболітів.</p> <p>Вторинні цілі: Оцінити безпеку та переносимість роксадустату. Оцінити фармакодинаміку роксадустату.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза 1, випробування для оцінки фармакокінетики, метаболічного профілю, фармакодинаміки, безпеки та переносимості разової дози роксадустату у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок або ESRD.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти чоловічої та жіночої статі з різним ступенем ниркової функції, що визначається за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Суб'єкти з нормальною функцією нирок або тяжкими порушеннями функції нирок та суб'єкти з ESRD, що знаходяться на безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі або автоматизованому перитонеальному діалізі:</p> <p>Суб'єкти отримали разову пероральну дозу 100 мг роксадустату вранці 1-го дня.</p> <p>Об'єкти з ESRD на HD або HDF</p> <p>У період 1 лікування суб'єкти отримували разову пероральну дозу роксадустату 100 мг через 2 години після завершення гемодіалізу в день 1 періоду 1 лікування.</p> <p>У період 2 лікування суб'єкти отримували разову пероральну дозу роксадустату 100 мг за 2 години до початку гемодіалізу в день 1 періоду 2 лікування.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лікарського засобу порівняння не було.
15. Супутня терапія	<p>Суб'єкти з нормальною функцією нирок:</p> <p>Суб'єкти повинні утримуватися від використання будь-яких прописаних або не прописаних ЛЗ (включаючи вітаміни, натуральні та рослинні засоби (наприклад, звіробій)), а також кальцій, магній та пероральні добавки заліза протягом 2 тижнів (або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що довше) від початку до закінчення випробування (ESV), за винятком пероральних контрацептивів або замісної гормональної терапії. Допускається прийом парацетамолу в обмеженій кількості (не більше 2 г/добу).</p> <p>Суб'єкти з порушенням функції нирок:</p> <p>Наступні ЛЗ заборонені у зазначений період:</p> <p>Будь-який досліджуваний препарат протягом 28 днів або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, що довше) до скринінгу ESV.</p> <p>Регулярне використання помірних або сильних індукторів метаболізму (наприклад, барбітуратів, рифампіцину) протягом 1 місяця з моменту до надходження до клінічного відділення до ESV.</p> <p>Усі необов'язкові прописані та не прописані ЛЗ (вітаміни, натуральні та рослинні лікарські засоби [наприклад, звіробій]) не дозволялися протягом 2 тижнів або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, що було довше) з моменту до надходження до клінічного відділення до ESV.</p>

	<p>Пероральний прийом полівалентних препаратів, що містять катіони, і мінеральних добавок (наприклад, залізо, кальцій, магній, алюміній), аніонообмінних смол (наприклад, колестираміну), сульфату або магній- або алюмінієвмісних антацидів, що зв'язують фосфат і хелатируючих залізо агентів, заборонені з 24 годин до 48 годин після дозування.</p> <p>Короточасне внутрішньовенне або підшкірне лікування ESA протягом 2 тижнів до вступу до клінічного відділення до ESV.</p> <p>Хронічне використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), за винятком низьких доз (≤ 325 мг/день) аспірину/ацетилсаліцилової кислоти або епізодичного прийому НПЗП, з моменту надходження до клінічного відділення до ESV.</p> <p>Імунодепресанти та препарати, що використовуються для лікування злоякісних новоутворень (включаючи кортикостероїди у дозах > 10 мг преднізолону на день або еквівалент), заборонені протягом 3 місяців до моменту надходження до клінічного відділення до ESV.</p> <p>Дапсон (у будь-якій кількості) з моменту надходження до клінічного відділення до ESV.</p>										
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакодинаміка</u></p> <p>Оцінювані фармакодинамічні параметри включали таке:</p> <p>Фармакодинаміка еритропоєтину (ЕРО): E_{max}, $E_{max-baseline}$, $AUC_{E, last}$, $AUC_{E, last(baseline-corrected)}$ та $t_{max, EPO}$</p> <p>Усі оцінювані фармакодинамічні параметри вважалися вторинними кінцевими точками.</p>										
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювані параметри безпеки включали наступне: характер, частота та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій, клінічні лабораторні дослідження: гематологія, біохімія та аналіз сечі, стандартна електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/, безперервний вимір частоти серцевих скорочень. Усі оцінені параметри безпеки вважалися вторинними кінцевими точками.</p>										
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакодинаміка</u></p> <p>Концентрації ЕРО в плазмі та фармакодинамічні параметри були узагальнені з використанням опису за нирковими функціональними групами, періодом лікування та тимчасовими точками (для концентрацій).</p> <p>Усі дані щодо безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>21 (61,8%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>13 (38,2%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>59,8 (10,1)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>34 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	34	Чоловіки	21 (61,8%)	Жінки	13 (38,2%)	Середній вік (SD)	59,8 (10,1)	Європеїдна раса	34 (100%)
Всього	34										
Чоловіки	21 (61,8%)										
Жінки	13 (38,2%)										
Середній вік (SD)	59,8 (10,1)										
Європеїдна раса	34 (100%)										
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакодинамічні результати:</u></p> <p>У суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок або ESRD на HD або HDF, скориговані на початковому рівні максимальні значення ЕРО були вищими щодо AUC та E_{max}, ніж у суб'єктів з нормальною функцією нирок. Медіана t_{max} концентрацій ЕРО між 8 та 12 годинами не відрізнялася між групами ниркової функції. Рівні ЕРО повернулися до вихідного рівня через 24 години після прийому у суб'єктів із нормальною функцією нирок, але залишилися вищими за вихідний рівень у суб'єктів з нирковою недостатністю до 36-48 годин</p>										

	<p>після прийому. Введення роксадустату в період 2 лікування (введення перед діалізом) призвело до більш високих середніх значень AUC та E_{max} для ЕРО, ніж введення в період 1 лікування (введення після діалізу).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час проведення випробування не було зареєстровано летальних випадків або небажаних явищ, викликаних лікуванням (TEAEs), які призвели до скасування лікування. Найбільша кількість та відсоток пов'язаних з лікуванням TEAEs було зареєстровано у суб'єктів з нормальною функцією нирок (12 пов'язаних з лікуванням TEAEs було зареєстровано у 8 [66,7%] суб'єктів). Найчастішими небажаними явищами, про які повідомлялося, були діарея та головний біль. Всі зареєстровані пов'язані з лікуванням TEAEs були легкого ступеня тяжкості, за винятком помірних, пов'язаних з лікуванням TEAEs, які включали діарею, анемію, інфекцію сечовивідних шляхів та астеною, пов'язаних з лікуванням TEAEs, які, на думку дослідника, мають можливий або ймовірний зв'язок з досліджуванним препаратом, включали тахікардію, діарею, нудоту, інфекцію сечовивідних шляхів, головний біль та плямисто-папульозний висип. Під час дослідження було зареєстровано серйозні НЯ (SAE) анемії, SAE (що не потребують лікування) гіперкаліємії та підвищення пов'язаних з лікуванням TEAE креатинфосфокінази крові. Не було інших клінічних лабораторних відхилень, які дослідник вважав потенційно клінічно значущими за будь-якого з клінічних лабораторних аналізів. У двох суб'єктів показники лужної фосфатази перевищували верхню межу норми у 1,5 рази; однак не було лабораторних показників, що відповідають критеріям гепатотоксичності або супутнього підвищення аланінамінотрансферази або аспаратамінотрансферази із загальним білірубіном. Зміни, що відображають нормальні добові коливання, спостерігалися для середнього артеріального систолічного тиску, діастолічного артеріального тиску і пульсу. Один суб'єкт із нормальною функцією нирок мав TEAE у вигляді тахікардії. Жодні інші індивідуальні показники життєво важливих функцій не вважалися дослідником клінічно значущими. Відхилення ЕКГ спостерігалися у всіх групах та тимчасових точках ниркової функції; проте, жодна з зазначених аномалій не вважалася клінічно значущою. Для безперервного серцевого моніторингу не було клінічно значущих змін середньої частоти серцевих скорочень у погоджені за часом моменту часу на 1 день порівняно з вихідним рівнем (день -1).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Загалом, фармакокінетика роксадустату та його основних метаболітів у пацієнтів з різним ступенем ниркової функції була добре вивчена. У суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок або з ESRD на HD або HDF, середня дія роксадустату в плазмі (AUC) була приблизно вдвічі більша в порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією нирок, тоді як C_{max} істотно не змінилася. Середній загальний коефіцієнт впливу метаболітів роксадустату був аналогічним у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок, з ESRD на HD або HDF та нормальною функцією нирок і не перевищував 10% від загального впливу матеріалу, пов'язаного з ліками, для будь-якого циркулюючого метаболіту. Роксадустат та метаболіти не були значимо виведені HD або HDF за 4-годинний сеанс діалізу. Разова доза 100 мг роксадустату була безпечною та добре переноситься пацієнтами з різним ступенем ураження функції нирок.</p>

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

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 № 26

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 I, рандомізоване, перехресне випробування біоеквівалентності разових доз двох препаратів роксадустату в умовах голодування у здорових суб'єктів, 1517-CL-0545
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 8 вересня 2016 року по 31 жовтня 2016 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 суб'єкти Фактична: 24 суб'єкти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити біоеквівалентність між разовою дозою 150 мг зміненого складу таблеток роксадустату (досліджуваний склад) та 150 мг вихідного складу таблеток роксадустату (еталонний склад) при дозуванні в умовах натщесерця здоровим суб'єктам. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість разових доз 150 мг роксадустату натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, рандомізований, двоперіодний, двопослідовний, одноразовий кросовер
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі ≥ 18 та ≤ 55 років (на момент скринінгу), з індексом маси тіла від $\geq 18,5$ до $\leq 29,9$ кг/м ² та вагою ≥ 50 кг на момент скринінгу.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат (тест) перорально вводили у вигляді 1 таблетки по 150 мг на дозу після нічного голодування тривалістю не менше 10 годин.														
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат (еталон) перорально вводили у вигляді 1 таблетки 50 мг і 1 таблетки 100 мг на дозу після нічного голодування тривалістю не менше 10 годин.														
15. Супутня терапія	Суб'єктам не дозволялося приймати будь-які прописані або не прописані ЛЗ (включаючи вітаміни, оральні контрацептиви або замісну гормональну терапію, добавки кальцію, магнію та заліза, натуральні та трав'яні засоби, наприклад звіробій), які могли вплинути на результат клінічного випробування до візиту наприкінці випробування (включаючи період «вимивання» між періодами випробування). Дозволено приймати лише парацетамол у рекомендованих дозах (не більше 2 г/добу) після схвалення дослідником.														
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії для оцінки фармакокінетичної біоеквівалентності були визначені як "Досліджуваний лікарський засіб (досліджуваний склад ЛЗ) буде розглядатися як біоеквівалентний до референсного ЛЗ, якщо 90% ДІ для середніх геометричних показників співвідношення LS для AUC_{inf} , AUC_{last} і C_{max} (досліджуваний/референтний ЛЗ) знаходяться в межах діапазону від 80,00% до 125,00%".														
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Природа, частота та тяжкість небажаних явищ (НЯ) • Клінічні лабораторні дослідження (біохімія, гематологія та аналіз сечі) • Життєво важливі ознаки (артеріальний тиск, частота пульсу) • Звичайна електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/ 														
18. Статистичні методи	Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>12 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>12 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>41,0 (9,8)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>21 (87,5%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканець</td> <td>1 (4,2%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>2 (8,3%)</td> </tr> </table>	Всього	24	Чоловіки	12 (50%)	Жінки	12 (50%)	Середній вік (SD)	41,0 (9,8)	Європеїдна раса	21 (87,5%)	Негроїдна раса або афроамериканець	1 (4,2%)	Інші	2 (8,3%)
Всього	24														
Чоловіки	12 (50%)														
Жінки	12 (50%)														
Середній вік (SD)	41,0 (9,8)														
Європеїдна раса	21 (87,5%)														
Негроїдна раса або афроамериканець	1 (4,2%)														
Інші	2 (8,3%)														
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p>Середні геометричні показники співвідношення LS (%) та 90% ДІ (досліджуваний/референтний ЛЗ) для AUC_{inf}, AUC_{last} та C_{max} для роксадустату наводиться нижче:</p> <p>AUC_{inf}: 99,24% (95,02%, 103,64%)</p> <p>AUC_{last}: 99,30% (95,09%, 103,69%)</p> <p>C_{max}: 103,12% (97,54%, 109,02%)</p>														
21. Результати безпеки	Не було летальних випадків, серйозних НЯ чи НЯ, які виникли у зв'язку з лікуванням (TEAEs), що призводять до скасування лікування. Загалом, під час проведення цього дослідження у 3 (12,5%) суб'єктів було зареєстровано 4 TEAEs. Дослідник не вважав, що пов'язаними з лікуванням TEAEs були досліджувані лікарські препарати, не було зареєстровано пов'язаних з лікуванням TEAEs для більш ніж 1 суб'єкта. Потенційно клінічно значимих змін (PCS) не спостерігалось в жодному з клінічних лабораторних аналізів (гематологія, біохімія та аналіз сечі), та в жодного з суб'єктів не було лабораторних показників, які відповідали критеріям PCS для гепатотоксичності або у них супутнє підвищення рівня аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази із загальним показником білірубину, або який вимагає подальшого дослідження функції печінки. Вимірювання показників життєво важливих функцій PCS під час лікування не спостерігалось. Жодні вимірювання ЕКГ не вважалися клінічно значущими.														

132

22. Висновок (заключення)	Одержані результати демонструють, що переглянутий (тестовий) склад 1 таблетки 150 мг та вихідний (контрольний) склад 1 таблетки 100 мг плюс 1 таблетка 50 мг є біоеквівалентними. В цілому, як переглянутий (тестовий) склад та вихідний (контрольний) склад препарату добре переносилися; ЛЗ були безпечними для здорових чоловіків та жінок.
---------------------------	---

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 № 27

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.	Фаза 3, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування ефективності та безпеки роксадустату для лікування анемії у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, що не перебувають на діалізі, 1517-CL-0608
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 3 вересня 2013 року по 1 листопада 2017 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія (8 сайтів), Болгарія (8 сайтів), Білорусь (7 сайтів), Колумбія (3 сайти), Домініканська Республіка (4 сайти), Естонія (1 сайт), Грузія (3 сайти), Греція (3 сайти), Гватемала (8 сайтів), Угорщина (8 сайтів), Італія (6 сайтів), Панама (2 сайти), Перу (2 сайти), Польща (13 сайтів), Румунія (7 сайтів), Російська Федерація (21 сайт), Сербія (7 сайтів), Південна Африка (7 сайтів), Іспанія (8 сайтів), Туреччина (4 сайти), Україна (16 сайтів) та Великобританія (7 сайтів).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: від 450 до 600 пацієнтів Фактична: 597
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього випробування полягала в оцінці ефективності роксадустату в лікуванні анемії у недіалізних пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). Вторинними цілями цього дослідження були: Оцінити безпеку роксадустату при лікуванні анемії у недіалізних пацієнтів із ХХН.

	<p>Оцінити вплив лікування роксадустатом на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, у пацієнтів із ХХН-анемією.</p> <p>Оцінити необхідність терапії роксадустату для лікування анемії у пацієнтів з ХХН-анемією: переливання еритроцитів (еритроцитів), засіб, що стимулює еритропоез (ESA), або внутрішньовенне введення заліза.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване
12. Основні критерії включення	Чоловік або жінка віком ≥ 18 років з діагнозом ХХН (стадія 3, 4 або 5), у яких була анемія та які не отримували діаліз (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м ²), які відповідали критеріям включення та не відповідають критеріям виключення. Анемія визначалася як 3 останні значення гемоглобіну (Hb) пацієнта протягом періоду скринінгу, отримані з інтервалом не менше 4 днів, були $\leq 10,0$ г/дл, з різницею $\leq 1,0$ г/дл між найвищим і найнижчим значеннями, які включені у дослідження. Пацієнти не обов'язково повинні були повністю отримувати залізо на початковому рівні; включення було дозволено, якщо рівень феритину був ≥ 30 нг/мл ($\geq 67,4$ пмоль/л) та насичення трансферину $\geq 5\%$.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат випускався у вигляді овальних таблеток, покритих червоною оболонкою, для перорального прийому, у дозах 20, 50 та 100 мг. Початкова доза препарату, що досліджується, була запланована на багаторівневій схемі дозування, залежно від маси тіла.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо були ідентичні на вигляд таблеткам роксадустату. Відповідний препарат плацебо поставлявся у вигляді овальних таблеток, покритих червоною оболонкою, для перорального прийому з маркуванням 20, 50 та 100 мг. Початкова доза препарату, що досліджується, базувалася на багаторівневій схемі дозування, в залежності від маси тіла.
15. Супутня терапія	<p>Допускалися супутні ЛЗ, крім наступних заборонених препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Залізо-хелатуючі препарати (наприклад, дефероксамін, деферипрон або деферасирокс терапія) за 4 тижні до рандомізації та до заключного візиту випробування. • Андрогени від рандомізації до кінця відвідування дослідження • Дапсон у будь-якій дозі або постійне використання ацетамінофену (парацетамолу) $> 2,0$ г/день з моменту рандомізації до заключного візиту випробування. • Будь-який індукований гіпоксією фактор, інгібітор пролілгідроксилази, крім роксадустату, відповідно до рандомізації, до заключного візиту випробування. <p>Використання лікувальних трав не заборонено, але категорично не рекомендується під час випробування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності для ЄС (ЕМА) була бінарна змінна, відповідь Hb (Так/Ні), де «Так» було визначено як</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb $\geq 11,0$ г/дл та Hb збільшуються в порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл для пацієнтів з вихідним рівнем Hb $> 8,0$ г/дл; або • Підвищення гемоглобіну (Hb) порівняно з вихідним рівнем на $\geq 2,0$ г/дл для пацієнтів із вихідним рівнем гемоглобіну $\leq 8,0$ г/дл

	<p>під час 2 послідовних візитів [дати] (з доступними даними), розділених не менше ніж на 5 днів протягом перших 24 тижнів лікування без отримання екстреної терапії (переливання еритроцитів, ESA або внутрішньовенне введення препаратів заліза) до відповіді на гемоглобін.</p> <p>Первинною кінцевою точкою ефективності УЗД (FDA) була зміна гемоглобіну від початкового рівня до середнього рівня гемоглобіну за 28-52 тижні незалежно від терапії.</p> <p>Ключовими вторинними кінцевими точками ефективності були: зміна рівня гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня гемоглобіну з 28 по 36 тижнів без отримання терапії екстреної допомоги протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого періоду оцінки.</p> <p>Зміна від початкового рівня холестерину/ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) до середнього рівня холестерину/ЛПНЩ на 12-28 тижнях.</p> <p>Виникнення та час до першого застосування екстреної терапії (посаднання переливання еритроцитів, внутрішньовенного введення препаратів заліза та рятувальної ESA).</p> <p>Зміна порівняно з вихідним рівнем у показнику оцінки (в балах) фізичного функціонування (PF) SF-36 до середнього значення PF для тижнів з 12 до 28.</p> <p>Зміна порівняно з вихідним рівнем субоцінки життєздатності (VT) SF-36 до середнього значення за субоцінкою VT за 12-28 тижнів.</p> <p>Зміна середнього артеріального тиску (САТ) від початкового рівня до середнього значення САТ на 20-28 тижні.</p> <p>Виникнення та час до першої появи гіпертензії (визначається як систолічний артеріальний тиск ≥ 170 мм рт. ст. та підвищення від вихідного рівня ≥ 20 мм рт. ст., або як діастолічний артеріальний тиск ≥ 110 мм рт. ст. та підвищення від вихідного рівня ≥ 15 мм рт. ст. Також оцінювалась швидкість прогресування ХХН, виміряна за нахилом eGFR у річному обчисленні з часом.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища, що виникають у зв'язку з лікуванням (ТЕАЕ [визначені як НЯ, що розпочалися протягом періоду виникнення загрози безпеці, період виникнення небажаних явищ безпеки був визначений як період оцінки з дати аналізу першого прийому лікарського засобу до 28 днів після дати аналізу останньої дози]),</p> <p>Життєво важливі функції (систолічний та діастолічний артеріальний тиск, пульс, частота дихання та вага),</p> <p>Клінічні лабораторні параметри (гематологія, біохімія, включаючи ферменти печінки та загальний білірубін, а також загальний аналіз сечі),</p> <p>Фізичне обстеження (лікарський огляд).</p> <p>Електрокардіограма /12 відведень/,</p> <p>Тромбоз судинного доступу</p>
18. Статистичні методи	<p>Усі статистичні порівняння були виконані з використанням двосторонніх тестів із рівнем значущості $\alpha = 0,05$, якщо спеціально не вказано інше. Нульова гіпотеза для перевірки переваги не мала відмінностей у лікуванні, а відповідна альтернативна гіпотеза була двосторонньою. Нульова гіпотеза для тестування не меншої ефективності полягала в тому, що лікування роксадустатом було неповноцінним і було одностороннім при $\alpha = 0,025$.</p>

	<p>Перевага наступних ключових вторинних кінцевих точок була протестовані з використанням фіксованої процедури тестування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна гемоглобіну (Hb) від початкового рівня до середнього рівня гемоглобіну на 28-36 тижні без проведення рятувальної терапії протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінного періоду. • Зміна від початкового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) до середнього рівня холестерину ЛПНЩ на 12-28 тижнях. • Виникнення та час до першого застосування екстреної терапії (поєднання переливання еритроцитів, внутрішньовенного введення препаратів заліза та рятувальної ESA). • Зміна порівняно з вихідним рівнем у короткій підшкалі життєздатності (форми-36) до середньої оцінки життєздатності з 12 до 28 тижня. • Перехід від базового рівня в стислій оцінці фізичного функціонування форми-36 до середньої оцінки фізичного функціонування на 12–28 тижні. <p>Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p>																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>594</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>268 (45,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>326 (54,9%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>61,0 (13,6)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>517 (87,0%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>13 (2,2%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>9 (1,5%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>55 (9,3%)</td> </tr> </table>	Всього	594	Чоловіки	268 (45,1%)	Жінки	326 (54,9%)	Середній вік (SD)	61,0 (13,6)	Європеїдна раса	517 (87,0%)	Негроїдна раса або афроамериканці	13 (2,2%)	Монголоїдна раса	9 (1,5%)	Інші	55 (9,3%)
Всього	594																
Чоловіки	268 (45,1%)																
Жінки	326 (54,9%)																
Середній вік (SD)	61,0 (13,6)																
Європеїдна раса	517 (87,0%)																
Негроїдна раса або афроамериканці	13 (2,2%)																
Монголоїдна раса	9 (1,5%)																
Інші	55 (9,3%)																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність - Первинна змінна ефективності для ЄС: Перевага роксадустату порівняно з плацебо була заявлена з точки зору швидкості відповіді на лікування протягом перших 24 тижнів лікування без пацієнтів, які отримували терапію «порятунку» (екстреної допомоги) FAS, оскільки нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ) відношення шансів були вищими за 1. У повній вибірці аналізу 79,2% пацієнтів у групі роксадустату відповіли на лікування порівняно з 9,9% у групі плацебо; різниця у пропорціях 69,3% (95% ДІ: 63,7%, 75,1%). Різниця була статистично значущою на користь роксадустату (P<0,001). Середня зміна рівня гемоглобіну від вихідного рівня була більшою у групі роксадустату порівняно з групою плацебо при кожному візиті випробування з чіткою різницею у середніх рівнях між групами з 2 тижня. Усі аналізи чутливості показали перевагу роксадустату над плацебо з погляду швидкості відповіді лікування протягом перших 24 тижнів лікування. Результати всіх аналізів підгруп відповідали результатам первинного аналізу.</p> <p>Ефективність - Первинна змінна ефективності для США: Перевага роксадустату в порівнянні з плацебо була виявлена з точки зору середньої зміни гемоглобіну від початкового рівня до середнього рівня гемоглобіну на 28-52 тижні, незалежно від терапії «порятунку» (екстреної допомоги) в повному наборі аналізів, починаючи з нижньої межі двостороннього 95% довірчого інтервалу різниці між групами лікування (роксадустат – плацебо) було вищим 0. Вихідний рівень Hb був порівняний між групами (9,078 г/дл у групі роксадустату та 9,095 г/дл у групі плацебо). Середня зміна за методом найменших квадратів від вихідного рівня склала 1,992 (95% ДІ: 1,82, 2,16) г/дл для пацієнтів у групі роксадустату та 0,300 (95% ДІ: 0,09, 0,51) для пацієнтів у групі плацебо. Середнє значення найменших квадратів різниці в лікуванні роксадустатом та плацебо склало 1,692</p>																

	<p>(95% ДІ: 1,52, 1,86); дана різниця була статистично значущою ($P < 0,001$). Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня була більшою у групі роксадустату порівняно з групою плацебо з 2 тижня, причому рівні спостерігалися між 28 та 52 тижнями вже з 8 тижня. Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня була більшою у групі роксадустату в порівнянні з групою плацебо при кожному візиті випробування. Усі аналізи чутливості показали перевагу роксадустату порівняно з плацебо за середньою зміною Hb від початкового рівня до середнього Hb на 28–52 тижнях. Результати всіх аналізів підгруп узгоджуються з результатами первинного аналізу.</p> <p>Ефективність - Вторинні змінні ефективності: У послідовно тестованих ключових вторинних кінцевих точках перевага роксадустату порівняно з плацебо була продемонстрована щодо зміни гемоглобіну від вихідного рівня до середнього на 28-36 тижнях, зміни показників холестерину (ЛПНЩ) від вихідного рівня до середнього 12-28 тижні, а також час використання терапії «порятунку» (екстреної допомоги). У випробуванні не вдалося продемонструвати статистичну перевагу роксадустату порівняно з плацебо щодо змін показників життєздатності SF-36 та показників оцінки (в балах) PF.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальна частота пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ була порівнянна між групами, 87,7% пацієнтів у групі роксадустату та 86,7% пацієнтів у групі плацебо, як повідомлялося, викликали ТЕАЕ (пов'язаних з терапією). Порівняна частка пацієнтів в обох групах (47,3% роксадустату, 43,3% плацебо) мали ТЕАЕ ≥ 3 ступеня тяжкості. У більшій частки пацієнтів групи роксадустату (20,7%) спостерігалися пов'язані з лікуванням ТЕАЕ, які дослідник вважав пов'язаними з лікуванням, порівняно з групою плацебо (13,3%).</p> <p>У групі роксадустату 61,6% пацієнтів порівняно з 56,7% у групі плацебо мали серйозні пов'язані з лікуванням ТЕАЕ; 6,4% та 2,0% пацієнтів, відповідно, мали серйозні пов'язані з лікуванням ТЕАЕ, які дослідник визнавав пов'язаними з лікуванням.</p> <p>Загалом 40 (10,2%) пацієнтів у групі роксадустату та 19 (9,4%) у групі плацебо зазнали пов'язані з лікуванням ТЕАЕ, які призвели до смерті протягом періоду виникнення небезпеки (від першого введення досліджуваного препарату до 28 днів після останньої дози досліджуваного препарату); з них 5 (1,3%) пацієнтів у групі роксадустату зазнали фатальних пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ, які дослідник вважав пов'язаними з лікуванням, порівняно з 0 у групі плацебо.</p> <p>Загалом, 37 пацієнтів у групі роксадустату та 16 у групі плацебо померли з будь-якої причини протягом періоду виникнення небезпеки (від першого введення досліджуваного препарату до 28 днів після останньої дози досліджуваного препарату) та загалом 45 та 20 пацієнтів відповідно померли з будь-якої причини в будь-який час після першого введення досліджуваного препарату до кінця періоду спостереження після дослідження.</p> <p>23 (5,9%) пацієнта у групі роксадустату та 8 (3,9%) у групі плацебо мали ТЕАЕ, яке призвело до скасування лікування, 8 (2,0%) та 1 (0,5%) пацієнти, відповідно, мали ТЕАЕ, яке призвело до скасування лікування, яке дослідник визнавав пов'язаним з лікуванням.</p> <p>Слід зазначити, що період спостереження за безпекою (період настання безпеки) був приблизно на 20% довше у групі роксадустату (медіана 63,71 тижня) порівняно з групою плацебо (55,71 тижня) через відмінності розриву у лікуванні між групами;</p>

	<p>Отже, у цьому звіті про клінічне випробування, крім захворюваності (частка пацієнтів, які зазнали хоча б один краший термін, пов'язаний з лікуванням ТЕАЕ протягом безпечного періоду виникнення), також представлена частота подій на 100 опромінь пацієнтів на рік (PEY), також представлені базуючись на загальному PEY в наступний безпечний період (496,9 у групі роксадустату проти 210,0 у групі плацебо).</p> <p>Найчастішими пов'язаними з лікуванням ПР (ТЕАЕ) в обох групах були термінальна стадія ниркової недостатності, артеріальна гіпертензія, периферичний набряк та зниження швидкості клубочкової фільтрації.</p> <p>Найбільш поширеним класом системних органів (SOC), включених до обох груп, були інфекції та інвазії (45,3% пацієнтів у групі роксадустату проти 38,4% у групі плацебо),</p> <p>Захворювання нирок та сечовивідних шляхів (40,4% проти 36,9%), порушення обміну речовин та харчування (33,0% проти 35,0%), шлунково-кишкові розлади (32,7% проти 21,2%), судинні розлади (29,4% проти 23,2%) та загальні розлади та стани адміністрування (24,3% проти 28,1%).</p> <p>Найбільш частими серйозними пов'язаними з лікуванням ТЕАЕ в обох групах лікування були порушення функції нирок та сечовивідних шляхів SOC (37,1% пацієнтів [31,6 подій/100 PEY] проти 34,5% пацієнтів [36,7 подій/100 PEY]); найчастіше термінальна стадія ниркової недостатності (34,5% [27,2/100 PEY] проти 30,5% [30,0/100 PEY]) в обох групах лікування. Інфекції та інвазії були єдиним іншим SOC із частотою $\geq 10,0\%$ в обох групах лікування; найбільш частим SAE у цьому SOC була пневмонія (4,3% [4,2/100 PEY] проти 5,9% [6,7/100 PEY]) в обох групах лікування.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Роксадустат був ефективним при лікуванні анемії шляхом корекції та підтримки рівня гемоглобіну у пацієнтів з недіалізоалежною ХХН.</p> <p>Частка пацієнтів, у яких досягнута відповідь по гемоглобіну та підвищення рівня гемоглобіну від вихідного рівня до середнього в період з 28 по 52 тиждень, була значимо вищою у пацієнтів, які отримували роксадустат порівняно з плацебо.</p> <p>У цьому дослідженні профіль безпеки роксадустату в цілому був порівнянний з плацебо.</p>

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

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 № 22

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 I, відкрите перехресне випробування з однією послідовністю для оцінки впливу роксадустату на фармакокінетику симвастатину та розувастатину у здорових суб'єктів, 1517-CL-0537
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 24 липня 2014 року по 9 вересня 2014 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 28 Фактична: 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: визначити вплив роксадустату на фармакокінетику разової пероральної дози симвастатину та розувастатину. Вторинні цілі: оцінити безпеку та переносимість роксадустату окремо та у комбінації з симвастатином або розувастатином.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, однопослідовний кросовер
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат перорально вводили у вигляді 2 таблеток по 100 мг на дозу, починаючи з 7-го дня і продовжуючи через день до 23-го дня.												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Симвастатин (Зокор®) перорально вводили по 1 таблетці 40 мг на дозу в день 1 і день 13. Розувастатин (Крестор®) приймали перорально по 1 таблетці 10 мг на дозу на 3-й та 17-й день.												
15. Супутня терапія	Суб'єкти повинні утримуватися від використання будь-яких прописаних або не прописаних ЛЗ (включаючи гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію, вітаміни, натуральні та трав'яні засоби (наприклад, звіробій)) протягом 2 тижнів (або до 5 показників часу напіввиведення, залежно від того, що довше), відповідне вивчення прийому препарату до останнього обстеження випробування (ESV). Допускається прийом парацетамолу в обмеженій кількості (не більше ніж 2												
16. Критерії оцінки ефективності	У цьому випробуванні ефективність не оцінювалася.												
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала характер, частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ), показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск та пульс), клінічні лабораторні тести (гематологія, біохімія та аналіз сечі) та рутинні електрокардіограми /12 відведень/ (ЕКГ).												
18. Статистичні методи	Відношення 6β -гідроксикортизол/кортизол були проаналізовані з використанням моделі змішаних ефектів, застосованої до логарифмічно перетворених відношень між днем клінічного випробування (-1, 13 або 23) та статтю як фіксованими ефектами і суб'єктом як випадковим ефектом. Контраст між оцінками після базового рівня (на 13-й та 23-й дні) та вихідною оцінкою (день -1) було отримано з 95% довірчим інтервалом. Вони були переведені назад у звичайну шкалу, щоб надати оцінки співвідношень оцінок після базового рівня до вихідної оцінки. Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Разом</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>16 (57,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>12 (42,9%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>40,1 (11,5)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>27 (96,4%)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>1 (3,6%)</td> </tr> </table>	Разом	28	Чоловіки	16 (57,1%)	Жінки	12 (42,9%)	Середній вік (SD)	40,1 (11,5)	Європеїдна раса	27 (96,4%)	Інше	1 (3,6%)
Разом	28												
Чоловіки	16 (57,1%)												
Жінки	12 (42,9%)												
Середній вік (SD)	40,1 (11,5)												
Європеїдна раса	27 (96,4%)												
Інше	1 (3,6%)												
20. Результати ефективності	Співвідношення 6β -гідроксикортизол/кортизон Порівняно з вихідним рівнем (день -1), після 4 (день 13) і 9 (день 23) доз 200 мг роксадустату один раз через день, співвідношення 6β -гідроксикортизол/кортизол у сечі як міра активності цитохрому P450 (CYP)3A4 збільшилося в 1,3 та 1,2 рази відповідно. Судячи з співвідношення 6β -гідроксикортизол/кортизол у сечі, роксадустат мав мінімальний (1,3-кратний) вплив на активність CYP3A4 <i>in vivo</i> .												
21. Результати безпеки	Під час проведення клінічного випробування не було випадків смерті, серйозних небажаних явищ або НЯ, які призвели до остаточного припинення прийому препарату, що досліджується.												

	<p>Загалом після прийому тільки симвастатину у 1 (3,6%) пацієнта було зареєстровано 1 ТЕАЕс, у 7 (25,0%) пацієнтів після прийому тільки розувастатину було зареєстровано 7 ТЕАЕс, а у 8 (28,6%) пацієнтів після прийому лише роксадустату - 13 ТЕАЕс. Усього після прийому роксадустату у комбінації із симвастатином у 7 (25,0%) пацієнтів було зареєстровано 11 ТЕАЕс, а у 10 (35,7%) пацієнтів після прийому роксадустату у комбінації з розувастатином було зареєстровано 12 ТЕАЕс. В цілому, дослідник розглянув 2 ТЕАЕс, зареєстровані для 2 (7,1%) суб'єктів після прийому тільки розувастатину, 4 ТЕАЕс, зареєстровані для 4 (14,3%) суб'єктів після прийому тільки роксадустату, 5 ТЕАЕс, зареєстрованих для 3 (10,7%) суб'єктів після прийому роксадустату у комбінації з симвастатином та 1 ТЕАЕ повідомлялося, що 1 (3,6%) суб'єкт після прийому роксадустату в комбінації з розувастатином був пов'язаний з досліджуваним препаратом. Більшість пов'язаних з лікуванням ТЕАЕс, повідомлених для суб'єктів, вважалися дослідником легкими за ступенем тяжкості. Найбільш часто повідомлялося про пов'язані з лікуванням ТЕАЕс, якими були назофарингіт та головний біль у рамках інфекцій та інвазій, а також розлади нервової системи. Не спостерігалось клінічно значущих змін у жодному з клінічних лабораторних показників, показників життєдіяльності чи ЕКГ /12 відведень/.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Паралельне введення 200 мг роксадустату з разовою дозою 40 мг симвастатину або 10 мг розувастатину призвело до клінічно значущих змін фармакокінетики симвастатину, симвастатинової кислоти та розувастатину. На підставі середнього геометричного відношення LS (з/без роксадустату) AUC_{inf} та C_{max} збільшувалися для симвастатину в 1,7 та 1,9 рази відповідно; для симвастатинової кислоти у 1,9 та 2,8 рази відповідно; та у 2,9 та 4,5 рази для розувастатину відповідно.</p> <p>Введення багаторазових пероральних доз 200 мг роксадустату одночасно з разовою пероральною дозою 40 мг симвастатину та 10 мг розувастатину здоровим чоловікам та жінкам в цілому вважалося безпечним та добре переносимим у цьому клінічному випробуванні.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.В.
(П. І. Б.)

35

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 № 28

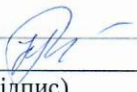
1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛС, США <i>(контроль якості)</i> Астеллас 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	Фаза 3, рандомізоване, відкрите, активно-контрольоване випробування для оцінки ефективності та безпеки роксадустату при лікуванні анемії у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, що не перебувають на діалізі, 1517-CL-0610
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 березня 2014 року по 15 листопада 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Білорусь, Боснія та Герцеговина, Болгарія, Хорватія, Чеська Республіка, Данія, Фінляндія, Франція, Грузія, Німеччина, Угорщина, Ірландія, Ізраїль, Латвія, Македонія, Чорногорія, Нідерланди, Польща, Португалія, Румунія, Росія, Сербія, Словаччина, Словенія, Іспанія, Україна та Великобританія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: приблизно 570 Фактична: 616
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього випробування полягала в оцінці ефективності роксадустату порівняно з дарбепоетином альфа при лікуванні анемії у недіаліззалежних пацієнтів із хронічною хворобою нирок (НДП-ХХН). Вторинні цілі полягали в оцінці безпеки та пов'язаною зі здоров'ям якості життя роксадустату в порівнянні з дарбепоетином альфа при лікуванні анемії у пацієнтів з НДП-ХХН.

11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, активно-контрольоване
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці ≥ 18 років з діагнозом ХХН, з 3, 4 або 5 стадіями за «Шкалою наслідків захворювань нирок», які не отримували діаліз та у яких $eGFR < 60$ мл/хв/1,73 м ² , оцінена з використанням скороченої 4-варіантної модифікації дієти при хворобі нирок. Середнє значення двох останніх (до рандомізації) значень гемоглобіну (Hb) пацієнта протягом періоду скринінгу, одержаних з інтервалом не менше 4 днів, мало бути $\leq 10,5$ г/дл з різницею $\leq 1,0$ г/дл. Останнє значення Hb мало бути в межах 10 днів до рандомізації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат постачався у вигляді таблеток для перорального прийому в початковій дозі 70 мг або 100 мг три рази на тиждень з урахуванням підтримуючої дози, яку можна було регулювати.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дарбепоетин альфа (Аранесп®) вводили підшкірно або внутрішньовенно відповідно до чинної інструкції щодо застосування.
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-який засіб, що стимулює еритропоез: протягом 12 тижнів до рандомізації та до закінчення лікування, за винятком дарбепоетину альфа як групи рандомізованого лікування або терапії екстреної допомоги. • Внутрішньовенно: протягом 6 тижнів до рандомізації. Починаючи з дня рандомізації внутрішньовенне введення заліза було дозволено як групу додаткового прийому заліза. • Переливання еритроцитів (RBC) протягом 8 тижнів до рандомізації. Починаючи з дня рандомізації, як невідкладна терапія дозволялося переливання еритроцитів. • Будь-який досліджуваний препарат: протягом 30 днів або 5 періодів напіврозпаду або межі, встановленої національним законодавством (залежно від того, що більше), до скринінгу до кінця дослідження (EOS). • Роксадустат або інший інгібітор пролілгідроксилази фактора, що індукується гіпоксією: у будь-який час до рандомізації. Після рандомізації будь-який інгібітор пролілгідроксилази фактора, що індукується гіпоксією, відмінний від роксадустату, згідно з рандомізацією, до EOS. • Залізо-хелатуючі засоби (наприклад, дефероксамін, деферипрон або деферасирокс терапія): від 4 тижнів до рандомізації до EOS. • Андрогени з дня рандомізації до EOS. • Дапсон або ацетамінофен/парацетамол $> 2,0$ г/день з дня рандомізації до EOS.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності була відповідь Hb, яка визначається як:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb $\geq 11,0$ г/дл та збільшення Hb від вихідного рівня (BL) Hb на $\geq 1,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з BL Hb $> 8,0$ г/дл, • Або збільшення BL Hb на $\geq 2,0$ г/дл у будь-якого пацієнта з BL Hb $\leq 8,0$ г/дл <p>за результатами 2 послідовних візитів з інтервалом не менше ніж 5 днів протягом перших 24 тижнів лікування без введення «терапії порятунку» до відповіді на гемоглобін.</p>

	<p>Ключові вторинні кінцеві точки ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна гемоглобіну з BL на середній рівень гемоглобіну на 28-36 тижнях, без проведення терапії екстреної допомоги протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду. • Зміна від BL холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) до середнього холестерину ЛПНЩ на 12-28 тижнях. • Час до першого введення заліза протягом тижнів з 1 по 36. • Зміна від BL в короткій SF-36 оцінці (в балах) фізичного функціонування (PF) до середньої оцінки (в балах) PF через 12-28 тижнів. • Зміна від BL у підшкалі життєздатності (VT) SF-36 до середньої підшкали VT через 12-28 тижнів. • Зміна від BL середнього артеріального тиску (МАР) до середнього значення МАР через 20-28 тижнів. • Виникнення та час до першої появи гіпертонії (визначається як систолічний артеріальний тиск [САТ] ≥ 170 мм рт. ст. і підвищення САТ від BL ≥ 20 мм рт. ст.] або [діастолічний артеріальний тиск [ДАТ] ≥ 110 мм рт. ст. і підвищення АТ від BL ≥ 15 мм рт.ст.] протягом 1-36 тижнів.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінні безпеки включали небажані явища, що виникали в результаті лікування (пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ; частота, тяжкість, серйозність та зв'язок з досліджуваним препаратом), життєво важливі ознаки (систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та маса), клінічні лабораторні змінні (біохімія, у тому числі функціональні проби печінки та загальний аналіз сечі), електрокардіограма /12 відведень/ та попередньо призначені серцево-судинні та цереброваскулярні події.</p>
18. Статистичні методи	<p>Усі статистичні аналізи були виконані для об'єднаної групи роксадустату порівняно з групою дарбепоетину альфа. Усі статистичні порівняння проводилися за допомогою двосторонніх тестів для рівня значимості $\alpha = 0,05$. Нульовою гіпотезою для перевірки переваги була відсутність відмінностей у лікуванні та відповідна альтернативна гіпотеза була двосторонньою. Нульова гіпотеза для тестування на неповноцінність полягала у неповноцінності лікування роксадустатом і була односторонньою при $\alpha = 0,025$.</p> <p>Ключові вторинні кінцеві точки ефективності були проаналізовані таким чином:</p> <p>Зміна гемоглобіну від BL до середнього Hb на 28–36 тижнях, без отримання екстреної терапії протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду – змішана модель повторних вимірювань (MMRM).</p> <p>Зміна холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з BL на середній рівень холестерину/ЛПНЩ з 12 по 28 тижні - MMRM.</p> <p>Час до першого внутрішньовенного введення заліза протягом тижнів з 1 по 36 – регресія Коксу + Каплан-Мейєра.</p> <p>Зміна від BL у підоцінці PF SF-36 до середньої підоцінки PF на термінах з 12 по 28 тижнів – MMRM.</p> <p>Зміна від BL у підоцінці VT SF-36 до середньої підоцінки VT на термінах з 12 по 28 тижнів – MMRM.</p> <p>Зміна від BL до МАР до середнього значення МАР за 20–28 тижнів – MMRM.</p>

	<p>Виникнення та час до першої появи артеріальної гіпертензії (визначається як САТ \geq 170 мм рт. ст. та підвищення САТ від BL \geq 20 мм рт. ст. або ДАТ \geq 110 мм рт. ст. і підвищення ДАТ від BL \geq 15 мм рт.ст.) протягом 1-36 тижнів - регресія Кокса + Каплан-Маєр.</p> <p>Дані з безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики.</p>														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>616</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>274 (44,5%)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>342 (55,5%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>66,3 (14,0)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>587 (95,3%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>10 (1,6%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>19 (3,1%)</td> </tr> </table>	Всього	616	Чоловіків	274 (44,5%)	Жінок	342 (55,5%)	Середній вік (SD)	66,3 (14,0)	Європеїдна раса	587 (95,3%)	Негроїдна раса або афроамериканці	10 (1,6%)	Монголоїдна раса	19 (3,1%)
Всього	616														
Чоловіків	274 (44,5%)														
Жінок	342 (55,5%)														
Середній вік (SD)	66,3 (14,0)														
Європеїдна раса	587 (95,3%)														
Негроїдна раса або афроамериканці	10 (1,6%)														
Монголоїдна раса	19 (3,1%)														
20. Результати ефективності	<p>Випробування досягло своєї основної кінцевої точки ефективності, продемонструвавши не меншу ефективність роксадустату перед дарбепоетином альфа з погляду відповіді на лікування, вираженого в корекції рівня гемоглобіну протягом перших 24 тижнів лікування, при цьому пацієнти не отримували терапію екстреної допомоги. Більшість пацієнтів в обох групах лікування мали відповідь (89,5% роксадустату, 78,0% дарбепоетину альфа), різниця у частці респондерів склала 11,51% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 5,66%, 17,36%), що свідчить про не меншу ефективність, через те, що нижня межа 95% ДІ була > 0.</p> <p>Для ключових вторинних кінцевих точок не менша ефективність роксадустату порівняно з дарбепоетином альфа була продемонстрована щодо зміни гемоглобіну від BL без застосування терапії до середнього Hb на 28-36 тижнях, перевага була продемонстрована у зниженні холестерину ЛПНЩ з BL до середнього рівня з 12 по 28 тижня і час до першого внутрішньовенного введення заліза протягом перших 36 тижнів, та була продемонстрована не менша ефективність зміни від BL в підшкалах SF-36 PF і VT до середніх SF-36 PF і VT на тижні 12-28, зміна від BL у САТ до середнього САТ через 20-28 тижнів та часу до виникнення гіпертензії протягом перших 36 тижнів.</p>														
21. Результати безпеки	<p>Загальна частота виникнення пов'язаних з лікуванням ТЕАЕ та ТЕАЕ (пов'язаних з терапією) протягом кількох років впливу на пацієнта протягом періоду виникнення небезпеки була порівнянна між групами лікування, при цьому загальний профіль подій значимою мірою визначався подіями в обох групах лікування захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів (термінальна стадія ниркової недостатності), судинних захворювань (артеріальна гіпертензія була більш поширена в групі дарбепоетину альфа в порівнянні з групою роксадустату), дослідження (зниження швидкості клубочкової фільтрації), загальні розлади та умови в місці введення (периферичний набряк), порушення обміну речовин та харчування (гіперкаліємія та гіперфосфатемія), шлунково-кишкові розлади (нудота та діарея), інфекції та інвазії (вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів) MedDRA SOC.</p> <p>Частота випадків ТЕАЕ, що призводять до скасування терапії, були вищими в групі роксадустату в порівнянні з групою дарбепоетину альфа. Частота серйозних ТЕАЕ, також ПР, пов'язаних із лікуванням, що призводять до смерті, та сукупна частота з часом смерті були порівняні між групами лікування. Число летальних випадків було низьким в обох групах лікування, якщо розглядати тільки тих пацієнтів, у яких пов'язана з лікуванням ТЕАЕ, що призвела до смерті, почалася під час настання безпечного періоду.</p>														

	<p>Відносини ризиків для комбінованих кінцевих точок великої небажаної серцево-судинної події (MACE) та MACE+ як на лікуванні + 28 днів (OT-28), так і для аналізу під час випробування показали сприятливі тенденції, але не були достатньо потужними, щоб продемонструвати не меншу ефективність чи перевагу.</p> <p>Не було явних помітних тенденцій у виникненні потенційно клінічно значущих ферментів печінки та білірубину або інших лабораторних оцінок, показників життєво важливих функцій чи оцінок електрокардіограми /12 відведень/; під час цього випробування не спостерігалось значимих випадків небезпечного ураження печінки під дією ЛЗ. У більшості випадків потенційно клінічно значущі ферменти печінки та інші оцінки поверталися до нижчих, неклінічно значущих рівнів з часом.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Випробування досягло своєї основної кінцевої точки ефективності, продемонструвавши не меншу ефективність роксадустату порівняно з дарбепоетином альфа по відповіді по гемоглобіну в перші 24 тижні лікування без пацієнтів, які отримували терапію екстреної допомоги.</p> <p>Не менша ефективність роксадустату порівняно з дарбепоетином альфа була продемонстрована за ключовими вторинними кінцевими точками ефективності, включаючи зміну рівня гемоглобіну від BL, кінцеві точки якості життя, зміни САТ та виникнення артеріальної гіпертензії. Перевага була продемонстрована щодо зниження холестерину/ЛПНЩ від BL і часу до першого внутрішньовенного введення препарату заліза.</p> <p>Відношення ризиків для складових кінцевих точок MACE і MACE+ як для OT-28, так і для аналізів у ході випробування показали сприятливі тенденції, але не були достатньо потужними, щоб продемонструвати не меншу ефективність чи перевагу.</p> <p>Профіль безпеки в обох групах лікування відповідав очікуваному в досліджуваній популяції пацієнтів з прогресуючою ХХН з анемією та іншими захворюваннями, включаючи гіпертонію, діабет і серцеві порушення. У цілому роксадустат переносився добре, з низькою частотою ТЕАЕ індивідуального рівня > 3, а також SAE чи ТЕАЕ, які призводили до скасування лікування.</p>

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

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 № 29

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛІС, США <i>(виробництво, пакування bulk та контроль якості)</i> Каталент СТС, ЛЛІС, 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	Фаза 3, рандомізоване, відкрите, активно-контрольоване випробування для оцінки ефективності та безпеки роксадустату при підтримуючому лікуванні анемії у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які знаходяться на стабільному діалізі, 1517-CL-0613
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 листопада 2014 року по 06 липня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Болгарія, Хорватія, Чеська Республіка, Франція, Грузія, Німеччина, Угорщина, Італія, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Словаччина, Іспанія та Великобританія.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 750 Фактична: 836
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього випробування полягала в оцінці ефективності роксадустату порівняно з епоетином альфа та дарбепоетином альфа при підтримуючому лікуванні анемії у пацієнтів з термінальною стадією ниркового діалізу (ТНН), які перебувають на стабільному діалізі. Вторинні цілі у цьому випробуванні полягали в наступному: <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку роксадустату порівняно з епоетином альфа та дарбепоетином альфа при підтримуючому лікуванні анемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю на стабільному діалізі. • Оцінити вплив роксадустату на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), порівняно з епоетином альфа та

20

	дарбепоетину альфа у підтримуючій терапії анемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на стабільному діалізі.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентровий, рандомізований, відкритий, з активним контролем
12. Основні критерії включення	Пацієнти-чоловіки або жінки віком ≥ 18 років, які перебували на стабільному гемодіалізі, гемодіафільтрації або перитонеальному діалізі з приводу анемії, які відповідали критеріям включення та не відповідали критеріям виключення, мали право на участь у випробуванні. Пацієнти повинні були проходити той самий режим діалізу протягом ≥ 4 місяців до рандомізації та отримували лікування внутрішньовенним або підшкірним епоетином або дарбепоетином альфа протягом ≥ 8 тижнів до рандомізації зі стабільними щотижневими дозами протягом 4 тижнів до рандомізації. Середнє значення 3 останніх значень гемоглобіну (Hb) у пацієнта, виміряного центральною лабораторією, протягом періоду скринінгу, отримане з інтервалом щонайменше 4 дні, повинно було бути $\geq 9,5$ г/дл і $\leq 12,0$ г/дл з абсолютною різницею $\leq 1,3$ г/дл між найвищим і найнижчим значенням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат випускався у вигляді червоних овальних таблеток, покритих плівковою оболонкою, для перорального прийому в дозі 20, 50 та 100 мг. Початкова доза досліджуваного препарату визначалася для пацієнта середньою тижневою дозою епоєтину або дарбепоетину альфа протягом 4 тижнів до рандомізації.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Епоетин альфа (Eprex®) поставлявся у вигляді розчину для підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції у попередньо заповненому шприці. Він централізовано надавався контрактною дослідницькою організацією (CRO) у наступних кількостях: 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 та 8000 МО, та вводився відповідно до Інформації про призначення (PI) в США або Короткої характеристики (SmPC) ЛЗ Епрекс у Великобританії. Дарбепоетин альфа (Aranesp®) поставлявся у вигляді розчину для підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції у попередньо заповненому шприці. Він централізовано надавав CRO у наступних дозах: 10, 20, 30, 40, 60 та 100 мкг і вводився відповідно до USPI або EU SmPC компанії Aranesp.
15. Супутня терапія	Допускалися супутні ЛЗ, за винятком наступних заборонених препаратів: <ul style="list-style-type: none">• Будь-який досліджуваний препарат: протягом 30 днів або 5 періодів напіввиведення або межі, встановленої національним законодавством (залежно від того, що довше), до початку скринінгу до кінця випробування (EOS).• Роксадустат або інший інгібітор фактора пролілгідроксилази, що індукується гіпоксією: у будь-який час до рандомізації. Після рандомізації будь-який інгібітор фактора пролілгідроксилази, що індукується гіпоксією, відмінний від роксадустату, згідно з рандомізацією, до EOS.• Залізо-хелатуючі засоби (наприклад, дефероксамін, деферипрон або деферасирокс терапія): від 4 тижнів перед рандомізацією до EOS.• Андрогени: від рандомізації до EOS.• Дапсон у будь-якій кількості або хронічні дози ацетамінофену/парацетамолу $>2,0$ г/день, від рандомізації до EOS. Під час курсу випробування не рекомендувалось використання лікарських трав.


<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності ЄС (EMA) була зміна гемоглобіну від початкового рівня до середнього рівня протягом періоду оцінки (визначеного як з 28 тижня по 36 тиждень) без проведення терапії екстреної допомоги («терапії порятунку») (тобто переливання еритроцитів [RBC] всім пацієнтам, або агент, що стимулює еритропоез (ESA) для пацієнтів, які отримували роксадустат протягом 6 тижнів до і під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду.</p> <p>Первинною кінцевою точкою ефективності США (FDA) була зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня протягом періоду оцінки (визначеного як з 28 тижня по 52 тиждень), незалежно від «терапії порятунку».</p> <p>Ключовими вторинними кінцевими точками ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відповідь гемоглобіну, що визначається як середній рівень гемоглобіну протягом 28–36 тижнів у межах цільового діапазону від 10,0 до 12,0 г/дл без отримання терапії екстреної допомоги протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду. • Зміна від початкового рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) до середнього рівня холестерину ЛПНЩ на 12-28 тижнів. • Середнє щомісячне внутрішньовенне вживання заліза (мг) протягом дня з 1 по 36 тиждень (щомісячно визначається як період 4 тижні). • Зміна від вихідного рівня у підшкалі фізичного функціонування (PF) Короткого опитувальника-36 (SF-36) до середнього показника PF за 12–28 тижнів. • Зміна порівняно з вихідним рівнем суб-балу життєздатності (VT) SF-36 до середнього суб-балу VT на 12-28 тижнях. • Ефект артеріального тиску: зміна середнього артеріального тиску (САТ) від початкового рівня до середнього САТ з 20 до 28 тижнів і час до підвищення артеріального тиску протягом тижнів з 1 до 36.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти, що виникають у зв'язку з лікуванням (пов'язаним з лікуванням ПР; частота, тяжкість, серйозність та зв'язок з досліджуванним препаратом), а також заздалегідь обумовлені серцево-судинні та цереброваскулярні події (повідомляються окремо); • Життєво важливі ознаки (систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та частота дихання); • Клінічні лабораторні параметри (гематологія, біохімія, включаючи ферменти печінки та загальний білірубін, а також загальний аналіз сечі); • Фізичне обстеження; • Електрокардіограма (ЕКГ) /12 відведень/; • Тромбоз судинного доступу (VAT).
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Усі статистичні порівняння були виконані з використанням двосторонніх тестів за рівня значущості $\alpha = 0,05$, якщо спеціально не вказано інше. Нульова гіпотеза для перевірки переваги полягала у «відсутності відмінностей у лікуванні», а відповідна альтернативна гіпотеза була двосторонньою. Нульові гіпотези для тестування на неповноцінність полягали в неповноцінності лікування роксадустатом і були односторонніми при $\alpha = 0,025$.</p> <p>Первинну кінцеву точку ефективності в ЄС було проаналізовано з використанням методу змішаної моделі повторних вимірювань з поправкою на фактори стратифікації та порівняння роксадустату з ESA. Після підбору даних, оброблені значення були додані до моделі для розрахунку оцінки середніх значень Hb за період, що розглядається.</p>

	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності США (FDA) було зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня з 28 по 52 тижень незалежно від терапії. Первинна кінцева точка ефективності США (FDA) була проаналізована з допомогою всієї рандомизованої популяції.</p> <p>Первинна кінцева точка ефективності США була розрахована з урахуванням аналізу коваріаційної моделі з множинним зобов'язанням з поправкою на коваріати.</p> <p>Ключові вторинні кінцеві точки ефективності у цьому дослідженні були протестовані у фіксованій послідовності тестування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відповідь гемоглобіну, що визначається як середній рівень гемоглобіну протягом 28–36 тижнів у межах цільового діапазону від 10,0 до 12,0 г/дл без отримання терапії екстреної допомоги протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду. • Зміна від початкового рівня (BL) холестерину/ЛПНЩ до середнього рівня холестерину/ЛПНЩ за період з 12 по 28 тижня. • Середнє щомісячне внутрішньовенне вживання заліза (мг) протягом дня з 1 по 36 тижень (щомісячно визначається як період 4 тижні). • Зміна від BL у під-оцінці PF SF-36 до середньої під-оцінки PF за 12-28 тижнів. • Зміна від BL у під-оцінці VT SF-36 до середнього показника VT на 12-28 тижнів. • Зміна від BL середнього артеріального тиску (МАР) до середнього значення МАР протягом 20-28 тижнів. • Час до першого підвищення артеріального тиску: підвищення з $BL \geq 20$ мм рт. ст. систолічного артеріального тиску (САТ) і $SBP \geq 170$ мм рт. ст. або підвищення з $BL \geq 15$ мм рт.ст. діастолічного артеріального тиску (ДАТ) і $ДАТ \geq 100$ мм рт.ст. протягом 1-36 тижнів. <p>Дані з безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики.</p>																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <tr> <td>Всього</td> <td>834</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>480 (57,6%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>354 (42,4%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>61,4 (13,6)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>812 (97,4%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>12 (1,4%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>4 (0,5%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>6 (0,7%)</td> </tr> </table>	Всього	834	Чоловіки	480 (57,6%)	Жінки	354 (42,4%)	Середній вік (SD)	61,4 (13,6)	Європеїдна раса	812 (97,4%)	Негроїдна раса або афроамериканці	12 (1,4%)	Монголоїдна раса	4 (0,5%)	Інші	6 (0,7%)
Всього	834																
Чоловіки	480 (57,6%)																
Жінки	354 (42,4%)																
Середній вік (SD)	61,4 (13,6)																
Європеїдна раса	812 (97,4%)																
Негроїдна раса або афроамериканці	12 (1,4%)																
Монголоїдна раса	4 (0,5%)																
Інші	6 (0,7%)																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому випробуванні були дві окремі регіональні первинні кінцеві точки ефективності.</p> <p>Дослідження відповідало обом первинним кінцевим точкам ефективності, демонструючи не меншу ефективність роксадустату порівняно з лікуванням ESA з точки зору підтримки рівня гемоглобіну у стабільних діалізних пацієнтів, які раніше отримували ESA.</p> <p>Різниця в середніх значеннях найменших квадратів (LSM) зміни гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня гемоглобіну на 28-36 тижнях без «терапії порятунку» (різниця LSM 0,235 [95% ДІ: 0,132, 0,339]) та в середньому на 28-52 тижні LSM 0,171 [0,082, 0,261]) незалежно від рятувальної терапії для пацієнтів у групі роксадустату не поступалася пацієнтам у групі лікуванням ESA ($P < 0,001$ для не меншої ефективності).</p> <p>Для ключових вторинних кінцевих точок було продемонстровано перевагу зміни ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем (приблизно</p>																

	<p>було відмічено зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 15% у групі лікування роксадуватом порівняно з менш ніж 5% у групі ESA та при використанні внутрішньовенного заліза (на 30% меншій кількості пацієнтів у групі лікування роксадуватом потребувалося внутрішньовенне введення заліза); не менша ефективність була продемонстрована для частоти відповіді Hb, САТ, часу до першої появи гіпертензії та змін порівняно з вихідним рівнем у підшкалах SF36 PF та SF-36 VT.</p> <p>Роксадуват та лікування ESA були подібні за вимогами, ризиками госпіталізації та впливом на артеріальний тиск в цілому, та більшість пацієнтів повідомили про вимірювання якості життя, при яких не спостерігалось помітних змін порівняно з вихідним рівнем, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та рівнів С-реактивного білка.</p>
21. Результати безпеки	<p>Середня тривалість лікування була порівнянна з групою лікування роксадуватом порівняно з групою лікування ESA; проте, середня тривалість лікування та загальна кількість летких подій у пацієнтів (PEY) протягом безпечного періоду були нижчими, в основному через збільшення числа пацієнтів, виключених із групи роксадувату. Більшість пацієнтів у групі лікування роксадуватом вийшла з випробування - найчастіше через смерть або виключення пацієнта; відмінності, очевидно, були викликані більш частим припиненням лікування в підгрупі лікування роксадуватом порівняно з підгрупою лікування епоетином альфа.</p> <p>Більшість ТЕАЕ в обох групах лікування були несерйозними, від легкого до помірного ступеня тяжкості та дослідником вважалися не пов'язаними з лікуванням.</p> <p>Загальна частота ТЕАЕ та ТЕАЕ PEY протягом безпечного періоду виникнення була порівнянна між групами лікування, при цьому загальний профіль подій значною мірою визначався подіями інфекції та інвазії (найчастіше вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів та бронхіт в обох групах лікування), рани, отруєння і процедурні ускладнення (з більшою частотою тромбозу артеріовенозних (AV) фістул у групі лікування роксадуватом, в основному в підгрупі пацієнтів, які отримували роксадуват порівняно з епоетином), судинні захворювання (найчастіше гіпертензія в обох групах лікування) та шлунково-кишкові розлади (більшою частотою діареї та нудоти у групі лікування роксадуватом) MedDRA SOCs.</p> <p>Випадки ТЕАЕ з підвищеною частотою у групі лікування роксадуватом в основному належали до шлунково-кишкових захворювань, шкірних та підшкірних захворювань, розладів нервової системи та загальних розладів, а також розладів місця введення (клас системного органу) SOCs. Більшість з них вважалися легким або середнім ступенем тяжкості та не були серйозними.</p> <p>Спостерігалися дисбаланси в загальній частоті нудоти та тромбозу артеріовенозної фістули, з великою кількістю у групі лікування роксадуватом, та вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів/верхніх дихальних шляхів, дефіцитом заліза та м'язовими спазмами, що зустрічаються більше у лікувальній групі ESA. Гіпертонія та гіпотонія спостерігалися в обох групах лікування у порівнянних кількостях. Не було помітних відмінностей між групами лікування у профілі ТЕАЕ, пов'язані з лікарською взаємодією роксадувату зі статинами.</p>

	<p>Профілі безпеки, що спостерігаються в підгрупі пацієнтів, які раніше отримували дарбепоетин альфа, в цілому були порівняні із загальною популяцією; однак у підгрупах лікування роксадустатом та епоетином альфа профіль безпеки виявився сприятливим для епоетину альфа.</p> <p>Частота виникнення ТЕАЕ, що призводять до скасування терапії, була вищою у групі лікування роксадустатом порівняно з групою лікування ESA, із співвідношенням ризиків на користь групи лікування ESA; у групі, яка отримувала роксадустат, збільшилася частота серйозних ТЕАЕ та ТЕАЕ, що призводять до смерті пацієнтів. Кумулятивна частота серйозних ТЕАЕ та летальних наслідків з часом була вищою у групі лікування роксадустатом порівняно з групою лікування ESA. Відмінності, мабуть, були пов'язані зі збільшенням частоти смертей і серйозних ТЕАЕ з часом у пацієнтів, які отримували роксадустат порівняно з епоетином альфа.</p> <p>У групі лікування роксадустатом була велика частота смертей порівняно з групою, яка отримувала ESA; однак вихідні фактори захворювання, пов'язані зі смертністю (включаючи вік, серцево-судинний анамнез та діабет), очевидно, не впливали на смертність і не пояснювали різницю у смертності, що спостерігається між групами лікування.</p> <p>Частота потенційно клінічно значущої функції печінки та лабораторних досліджень була порівнянна між двома групами лікування. У групі лікування роксадустатом була велика частка пацієнтів, у яких рівень аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази перевищував 3-кратну верхню межу норми (ВМН) та/або загальний білірубін > 2 x ВМН; проте вказані зміни були тимчасовими та згодом повернулися до вихідного рівня. У дослідженні випадків небезпечного ураження печінки під дією ЛЗ не спостерігалось.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Випробування досягло своєї основної мети та продемонструвало не меншу ефективність роксадустату порівняно з лікуванням ESA з точки зору підтримки рівня гемоглобіну у стабільних діалізних пацієнтів, переведених з ESA. • Порівняння роксадустату з дарбепоетином та епоетином альфа також продемонструвало не меншу ефективність. • Роксадустат перевершував лікування ESA щодо зміни холестерину/ЛПНЦ порівняно з вихідним рівнем та використання внутрішньовенного заліза. • Не менша ефективність була продемонстрована щодо швидкості відповіді по гемоглобіну, MAP, часу до першої появи гіпертензії та змін порівняно з вихідним рівнем у підшкалах SF-36 PF та SF-36 VT. • Спостерігалися диспропорції у виникненні серйозних ТЕАЕ, а також ТЕАЕ, що призводять до смерті пацієнта, та ТЕАЕ, що призводять до скасування терапії з плином часу, при цьому співвідношення ризиків сприяло лікуванню ESA. Не було очевидної причини дисбалансу на рівні загальної смертності та смертності від серцево-судинних захворювань між групами лікування.

	<ul style="list-style-type: none">• Відмінності у профілі безпеки зумовленими порівнянням роксадустату з епоетином альфа, а не з дарбепоетином альфа, насамперед, очевидним дисбалансом у кількості летальних наслідків у пацієнтів між групами лікування в підгрупі епоетину альфа.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис) Барбашева Н.В (П. І. Б.)

151

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 № 30

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	Фаза 3, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування з оцінки безпеки та ефективності роксадустату для лікування анемії у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, які не перебувають на діалізі, D5740C00001
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 26 червня 2014 року по 4 жовтня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина (18 центрів), Бразилія (19 центрів), Болгарія (11 центрів), Канада (22 центри), Колумбія (4 центри), Чехія (10 центрів), Німеччина (3 центри), Угорщина (13 центрів), Індія (23 центри), Корея (13 центрів), Малайзія (4 центри), Мексика (8 центрів), Перу (11 центрів), Філіппіни (5 центрів), Польща (7 центрів), Румунія (6 центрів), Росія (20 центрів), Словаччина (6 центрів), Іспанія (7 центрів), Тайвань (10 центрів), Таїланд (7 центрів), Туреччина (8 центрів), Україна (25 центрів), США (Сполучені Штати; 113 центрів) та В'єтнам (12 центрів).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 2600 Фактична: 2781
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета ефективності: оцінити ефективність роксадустату порівняно з плацебо для лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), які не перебувають на діалізі.

	<p>Основна мета безпеки: сприяти отриманню даних про безпеку для серцево-судинної системи (CV) для зведених аналізів безпеки за програмою Фази 3.</p> <p>Вторинні цілі ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефективність роксадустату порівняно з плацебо на підставі відповіді та рівня гемоглобіну (Hb) під час випробування. • Оцінити ефективність роксадустату порівняно з плацебо на основі відповіді по Hb у пацієнтів із запаленням. • Оцінити вплив роксадустату на холестерин/ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) порівняно з плацебо. • Оцінити потребу у «терапії порятунку» у пацієнтів, які отримували роксадустат, порівняно з плацебо. • Оцінити вплив роксадустату на симптоми анемії та якість життя, пов'язані зі здоров'ям (HRQoL), на основі порівняння з плацебо. • Оцінити вплив роксадустату на прогресування ХХН порівняно з плацебо. <p>Вторинна мета оцінки безпеки: оцінити безпеку та переносимість роксадустату порівняно з плацебо.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Надання поінформованої згоди до проведення будь-яких процедур, пов'язаних із конкретним випробуванням. 2. Вік ≥ 18 років під час скринінгового обстеження (Візит 1). 3. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) < 60 мл/хв/1,73 м² (розрахована центральною лабораторією з використанням рівняння модифікації дієти з 4 змінними при захворюванні нирок), відповідає стадії 3, 4 або 5 ХХН відповідно до шкали «Оцінки якості перебігу хвороби без діалізу». 4. Середнє з двох останніх значень гемоглобіну в центральній лабораторії під час періоду скринінгу, отриманих з інтервалом не менше ніж 7 днів, має бути $< 10,0$ г/дл. 5. Ферітин ≥ 50 нг/мл при рандомізації (отримано при скринінговому візиті). 6. Насичення трансферину $\geq 15\%$ при рандомізації (отримано під час скринінгового візиту). 7. Рівень фолієвої кислоти у сироватці \geq нижньої межі норми (LLN) при рандомізації (отримано при скринінговому візиті). 8. Рівень вітаміну B12 у сироватці \geq LLN при рандомізації (отриманий під час скринінгового візиту). 9. Аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза ≤ 3 x верхня межа норми (ULN), а загальний білірубін $< 1,5$ x ULN при рандомізації (отримано під час скринінгового візиту). 10. Маса тіла від 45 до 160 кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат у таблетках для прийому внутрішньо 20 мг, 50 мг та 100 мг. Протягом періоду лікування, згідно подвійному сліпому протоколу суб'єктів рандомізовано розподіляли для прийому роксадустату або відповідного плацебо, що приймається перорально 3 рази на тиждень (TIW) протягом усього періоду лікування, якщо не потрібно коригування дози нижче 20 мг двічі на тиждень.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетка плацебо для прийому внутрішньо, що відповідає роксадустату 20 мг, 50 мг та 100 мг. Протягом періоду подвійного сліпого лікування пацієнти були випадково розподілені для прийому роксадустату або відповідного препарату плацебо,


	які приймалися перорально ТІВ протягом усього періоду лікування, якщо не потрібно коригування дози нижче 20 мг двічі на тиждень.
15. Супутня терапія	<p>Дозволено супутні ЛЗ, за винятком наступних заборонених препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-який досліджуваний препарат від рандомізації до кінця випробування (EOS). • Будь-який аналог еритропоєтину в період лікування, крім препаратів екстреної допомоги. • Залізо-хелатуючі засоби (наприклад, дефероксамін/десферіоксамін, деферипрон або терапія дефераксироксом) від 4 тижнів до скринінгу (EOS). • Андроген від рандомізації до EOS. • Дапсон (у будь-якій дозі) від рандомізації до EOS. • Постійний прийом ацетамінофену/парацетамолу > 2,0 г/день від рандомізації до EOS.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Аналіз по критеріям FDA США: середня зміна рівня гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем за період з 28 до 52 тижня. • Аналіз по критеріям органів охорони здоров'я ЄС: Досягнення відповіді по рівню гемоглобіну («Так/Ні») у період від вихідного рівня до 24 тижня (перша послідовна вторинна кінцева точка). • Частка загального рівня Hb в інтервалі ≥ 10 г/дл з 28 тижня до 52 тижня. • Частка загального рівня Hb в інтервалі від 10 до 12 г/дл з 28 тижня до 52 тижня. • Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня пацієнта в період з 28 до 52 тижня у суб'єктів з вихідним рівнем С-реактивного білка (hsCRP) вище за ULN. • Середня зміна холестерину/ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем до 24 тижнів. • Час до першого прийому (і частка суб'єктів, що отримали) внутрішньовенне введення заліза, переливання еритроцитів або аналога еритропоєтину (комполит) як терапію екстреної допомоги. • Час до першого введення (і частка суб'єктів, що отримали) переливання еритроцитів як терапію порятунку. • Зміни загального HRQoL, оцінені за допомогою критеріїв Короткої форми 36 (SF-36). • Швидкість зміни рівня eGFR (за рік), розрахована як лінійний нахил значень eGFR (розрахована з використанням рівняння модифікації дієти з 4 змінними при захворюванні нирок) до початку діалізу/трансплантації нирки.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинна безпека: підтверджені дані щодо безпеки по CV.</p> <p>Вторинна безпека: небажані явища (НЯ), серйозні НЯ (SAE), зміни показників життєво важливих функцій, електрокардіограми (ЕКГ) та лабораторні показники.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Первинний аналіз кінцевих точок ефективності: США</u></p> <p>Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього значення протягом тижня з 28 до 52 тижня мала бути проаналізована з використанням випадкового множинного аналізу коваріації моделі</p>

	<p>з умовами лікування, вихідним виміром гемоглобіну, вихідною eGFR, географічним регіоном (США, за межами США) та історією серцево-судинних захворювань («Так», «Ні»). Аналіз мав виконуватися в наборі аналізу «Намір лікування» (ІТТ).</p> <p><u>Аналіз первинної кінцевої точки ефективності: Європейський Союз (перша вторинна кінцева точка для Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США)</u></p> <p>Частку респондерів у первинній змінній ефективності (суб'єкти з відповіддю Нб «Так») необхідно було порівняти з використанням тесту Кокрана-Мантеля-Хензеля з поправкою на географічний регіон (США, за межами США), анамнез CV («Так», «Ні»), вихідний рівень Нб (≤ 8, > 8 г/дл) та вихідний eGFR (≤ 30, > 30 мл/хв/1,73 м²) для роксадустату порівняно з плацебо. Аналіз повинен був виконуватись у повному наборі аналізу (FAS).</p> <p><u>Вторинний аналіз кінцевих точок ефективності</u></p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності повинні були протестуватися з використанням підходу з фіксованою послідовністю, щоб пристосуватися до множинного тестування. Якщо р-значення тесту було $< 0,05$, тест оголошувався успішним, та аналіз продовжувався до порівняння в послідовності. Формальна статистична перевірка гіпотез мала бути зупинена, як тільки р-значення тесту супроводжувалося значенням $\geq 0,05$. Аналізи відповіді на гемоглобін повинні були бути виконані у FAS, а аналізи використання рятувальної терапії були виконані у наборі аналізів на лікуванні плюс 28 днів (OT+28). Набір для аналізу ІТТ мав використовуватися для всіх інших вторинних аналізів ефективності. 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>2761</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>1167 (42,3%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>1594 (57,7%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>61,7 (14,43)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>1234 (44,7%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>227 (8,2%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>1082 (39,2%)</td> </tr> <tr> <td>Корінні мешканці Гаваїв або інших островів Тихого океану 2 ($< 0,1\%$)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці або корінні жителі Аляски</td> <td>53 (1,9%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>163 (5,9%)</td> </tr> </table>	Всього	2761	Чоловіки	1167 (42,3%)	Жінки	1594 (57,7%)	Середній вік (SD)	61,7 (14,43)	Європеїдна раса	1234 (44,7%)	Негроїдна раса або афроамериканці	227 (8,2%)	Монголоїдна раса	1082 (39,2%)	Корінні мешканці Гаваїв або інших островів Тихого океану 2 ($< 0,1\%$)		Американські індіанці або корінні жителі Аляски	53 (1,9%)	Інші	163 (5,9%)
Всього	2761																				
Чоловіки	1167 (42,3%)																				
Жінки	1594 (57,7%)																				
Середній вік (SD)	61,7 (14,43)																				
Європеїдна раса	1234 (44,7%)																				
Негроїдна раса або афроамериканці	227 (8,2%)																				
Монголоїдна раса	1082 (39,2%)																				
Корінні мешканці Гаваїв або інших островів Тихого океану 2 ($< 0,1\%$)																					
Американські індіанці або корінні жителі Аляски	53 (1,9%)																				
Інші	163 (5,9%)																				
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Первинний аналіз кінцевих точок ефективності: США</u></p> <p>Роксадустат досяг статистично вищого та клінічно значущого покращення гемоглобіну від вихідного до середнього значення протягом з 28 по 52 тижні порівняно з плацебо в наборі для аналізу ІТТ. Результати були узгоджені в аналізах чутливості, виконаних у наборі аналізів OT+28 та наборі протоколів (PPS), та аналізах підгруп.</p> <p><u>Аналіз первинної кінцевої точки ефективності: Європейський Союз (перша вторинна кінцева точка для Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США)</u></p> <p>Роксадустат надав можливість досягти статистично значущого та клінічно значущого збільшення частки суб'єктів з відповіддю по гемоглобіну протягом перших 24 тижнів лікування порівняно з плацебо у FAS. Результати були узгоджені в аналізах чутливості (виконаних у наборі аналізів OT+28 та PPS) та аналізах підгруп.</p>																				

	<p>Роксадустат надав можливість досягти статистично значимого та клінічно значущого покращення середнього значення Hb протягом тижня з 28 по 52 у суб'єктів з вихідним рівнем hsCRP>ULN порівняно з плацебо в наборі для аналізу ІТТ. Результати були узгоджені в наборах даних тестів, виконаних за допомогою набору для аналізу ОТ+28 та PPS. У групі роксадустату поліпшення гемоглобіну було порівнянне в підгрупі пацієнтів з вихідним рівнем hsCRP>ULN та у групі пацієнтів з hsCRP≤ULN.</p> <p>Роксадустат надав можливість досягти статистично значимої та клінічно значущої більшої групи загального часу інтерпольованих значень Hb ≥ 10 г/дл з 28 по 52 тижень порівняно з плацебо.</p> <p>Аналогічні статистично значимі та клінічно значущі результати спостерігалися між групами лікування для частки загального часу інтерпольованих значень Hb в інтервалі від 10 г/дл до 12 г/дл. Більше суб'єктів у групі роксадустату мали ≥ 80% загального часу інтерпольованих значень Hb в інтервалі від 10 г/дл до 12 г/дл з тижня 28 до тижня 52. Результати аналізів, виконаних у наборі аналізів ОТ+28 та PPS, узгоджувалися.</p> <p>Роксадустат надав можливість досягти статистично значущого зниження холестерину ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем до 24 тижнів порівняно з плацебо.</p> <p>Роксадустат надав можливість досягти статистично значимого та клінічно значущого зниження ризику необхідності отримання принаймні 1 терапії «порятунку» (екстреної допомоги) порівняно з плацебо.</p> <p>Роксадустат надав можливість досягти статистично значимого та клінічно значущого зниження ризику переливання еритроцитів порівняно з плацебо.</p> <p>Зміни скоригованих середніх показників життєздатності SF-36 за методом найменших квадратів від вихідного рівня до середнього балу з 12 по 28 тижень були аналогічними у групах роксадустату та плацебо. Результати були узгоджені у аналізах, виконаних у наборі для аналізу ОТ+28.</p> <p>Показники річного зниження eGFR практично не поліпилися у групі роксадустату проти групи плацебо.</p> <p>Роксадустат надав можливість досягти численного збільшення проміжних балів по SF-36 для оцінки фізичного функціонування від вихідного рівня до середнього балу за період з 12 по 28 тижень. Результати аналізів, виконаних у аналітичному наборі ОТ+28, узгоджувалися.</p>
21. Результати безпеки	<p>Для аналізів ОТ+28 та ІТТ більшість НЯ за класами системних органів (SOC) мали однакову частоту та частоту подій у групах роксадустату та плацебо. Про небажані явища найчастіше повідомлялося в SOC інфекцій та інвазій, шлунково-кишкових розладів, ниркових та сечових розладів, а також порушень обміну речовин та харчування.</p> <p>Більш висока частота летальних наслідків та серйозних небажаних явищ (SAEs) спостерігалася у групі роксадустату порівняно з групою плацебо. Відмінності між групами лікування в основному були обумовлені більшою кількістю суб'єктів у групі роксадустату, які мали події по SOC-інфекціях та інвазіях, ніж у групі плацебо. Більшість летальних наслідків у випадках SOC-інфекції та інвазій припадали на сепсис, септичний шок та пневмонію. Відмінності в частоті подій між групами лікування менш виражені для ІТТ набіру для аналізу в порівнянні з набором для аналізу ОТ+28.</p>

	<p>Відмінності в частоті подій летальних наслідків та SAE були менш виражені, ніж відмінності в частотах у наборі аналізу ОТ+28, ймовірно, через різний вплив.</p> <p>Частота та частота небажаних явищ (НЯ), що призводять до припинення прийому досліджуваного препарату (ІР), були однаковими між групами лікування. Більше суб'єктів у групі роксадустату мали тромбоз глибоких вен (ТГВ), події, що відповідають тромбозу судинного доступу (ТСД), та НЯ у вигляді судом, ніж у групі плацебо. Відмінності між групами лікування менш виражені для набору для аналізу ІТТ порівняно з набором для аналізу ОТ+28.</p> <p>Не було клінічно значимих несподіваних змін показників гематології та клінічної хімії, показників життєдіяльності, ЕКГ та фізичних обстежень з часом у групі роксадустату. Невелике зниження сироваткового альбуміну спостерігалось протягом перших 4 тижнів лікування роксадустатом, яке зберігалось протягом тривалого часу. Крім того, хоча середні зміни рівня калію у сироватці від вихідного рівня були однаковими між групами лікування, у групі роксадустату спостерігалось більше суб'єктів із підвищеними значеннями калію.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Досліджувана популяція</p> <ul style="list-style-type: none"> • Більшість учасників випробування відображали цільову популяцію пацієнтів з анемією з ХХН, але без діалізу, за винятком того, що 20,8% пацієнтів мали вихідний показник eGFR < 10 мл/хв/1,73 м². • Припинення прийому ІР було більш поширеним явищем у групі плацебо, ніж у групі роксадустату, що призводило до прогресивного збільшення частки суб'єктів з більш тяжким захворюванням нирок, включаючи пацієнтів, що починають діаліз, у групі роксадустату для аналізу під час лікування. Вважається, що це впливає на інтерпретацію аналізу безпеки під час лікування. <p>Ефективність</p> <ul style="list-style-type: none"> • Роксадустат значимо перевершує плацебо у корекції анемії. Різниця в середній зміні гемоглобіну від вихідного рівня до середнього протягом тижнів з 28 по 52 склала 1,35 г/дл (95% [довірчий інтервал] ДІ 1,27, 1,43) для роксадустату порівняно з плацебо. • Роксадустат у порівнянні з плацебо ефективно збільшує гемоглобін. Частка тих, хто відповів по гемоглобіну протягом перших 24 тижнів лікування в групі роксадустату порівняно з групою плацебо, склала 77,0% проти 8,5% (відносний ризик 9,12 [95% ДІ 7,63, 10,89]). • Роксадустат також продемонстрував перевагу над плацебо в корекції анемії незалежно від статусу запалення, підтримці гемоглобіну в межах цільового діапазону, зниженні ефективності терапії анемії (переливання еритроцитів, засобів, що стимулюють еритропоез та внутрішньовенне введення заліза), а також зниження рівня холестеролу. Важливо, що роксадустат знижує ризик переливання еритроцитарної маси (відношення ризиків: 0,37; 95% ДІ: 0,30, 0,44). <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота пацієнтів, які повідомляли про будь-які НЯ, була трохи вищою у групі роксадустату порівняно з групою плацебо.

	<ul style="list-style-type: none">• Частота серйозних ПР (SAE) була вищою при прийомі роксадустату порівняно з плацебо, включаючи летальні наслідки; вказані відмінності були перш за все викликані подіями в SOC інфекції та інвазії. У групі роксадустату було більше суб'єктів з ТГВ та подіями, що відповідають ТСД, порівняно з групою плацебо. У наборі для аналізу ІТТ відмінності між групами лікування були менш вираженими порівняно з набором даних для аналізу ОТ+28. Частота суб'єктів, які повідомляли про серйозні небажані явища, була однаковою у групах лікування.• Не було несподіваних (непояснених) змін лабораторних показників, показників життєдіяльності, ЕКГ і даних обстежень лікарем, які вважалися клінічно значущими.
--	--

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 № 31

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	Фаза 3, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, активно контрольоване випробування безпеки та ефективності роксадустату при лікуванні анемії у діалітичних пацієнтів, D5740C00002.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 1 липня 2014 року по 26 вересня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія (7 центрів), Болгарія (12 центрів), Канада (12 центрів), Чехія (8 центрів), Угорщина (9 центрів), Індія (14 центрів), Мексика (4 центри), Перу (3 центри), Філіппіни (4 центри), Польща (9 центрів), Росія (14 центрів), Словаччина (8 центрів), Іспанія (8 центрів), Швеція (4 центри), Таїланд (3 центри), Україна (16 центрів), США (Сполучені Штати; 51 центр) та В'єтнам (11 центрів).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 2000 Фактична: 2133
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета ефективності: оцінити ефективність роксадустату для лікування анемії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), які перебувають на діалізі. Вторинні цілі ефективності: • Оцінити ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа на підставі клінічної відповіді та рівня гемоглобіну (Hb) під час випробування.


	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив роксадустату на холестерин/ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) порівняно з епоетином альфа. • Оцінити ефективність роксадустату на основі відповіді по гемоглобіну у пацієнтів із запаленням. • Оцінити потребу у внутрішньовенному введенні препаратів заліза у пацієнтів, які отримували роксадустат порівняно з епоетином альфа. • Оцінити необхідність переливання еритроцитарної маси (RBC) як терапію екстреної допомоги (порятунку) у суб'єктів, які отримували роксадустат порівняно з епоетином альфа. <p>Основна мета оцінки безпеки: одержання даних щодо безпеки для серцево-судинної системи (CV) для об'єднання аналізів безпеки у рамках програми Фази 3.</p> <p>Вторинна мета оцінки безпеки: оцінка безпеки та переносимості роксадустату.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, активно-контрольоване.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Надання інформованої згоди до проведення будь-яких процедур, пов'язаних із конкретним дослідженням. 2. Вік ≥ 18 років під час скринінгу (Візит 1). 3. Отримання або початок гемодіалізу чи перитонеального діалізу для лікування термінальної стадії ниркової недостатності (ESRD) у пацієнтів із нирками, які не були пересажені протягом мінімум 2 тижнів та максимум 4 місяців до рандомізації. 4. Дві оцінки значення Hb (за даними центральних лабораторій) протягом періоду скринінгу, отримані з інтервалом не менше 7 днів, повинні були бути < 12 г/дл у суб'єктів, які отримували аналог еритропоєтину на момент включення в дослідження, або < 10 г/дл у суб'єктів, які не отримували еритропоєтин аналогічно на момент включення у дослідження. 5. Ферітин ≥ 100 нг/мл при рандомізації (при скринінговому візиті). 6. Насичення трансферину $\geq 20\%$ при рандомізації. 7. Рівень фолієвої кислоти у сироватці \geq нижньої межі норми (LLN) при рандомізації (при скринінговому візиті). 8. Рівень вітаміну B12 у сироватці \geq LLN при рандомізації (при скринінговому візиті). 9. Аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза ≤ 3 x верхня межа норми (ULN), а загальний білірубін $\leq 1,5$ x ULN при рандомізації (при скринінговому візиті). 10. Маса тіла від 45 до 160 кг (оцінка натщесерце).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат у таблетках з 3 різними дозами: 20 мг, 50 мг та 100 мг. Роксадустат приймали перорально тричі на тиждень (TIW) протягом усього періоду лікування, якщо не потрібно зниження дози на підставі значень Hb.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Епоетин альфа (у дослідженні дозволено використання тільки Procrit®, Eprex® та Erogen®).</p> <p>Епрекс та Прокрит: 2000, 3000, 4000, 10000 та 40000 одиниць/мл (флакони з разовою дозою); 10000 та 20000 одиниць/мл (багатодозові флакони).</p> <p>Епоген: 2000, 3000, 4000, 10000 та 40000 одиниць/мл (флакони з разовою дозою); 20000 одиниць по 1 та 2 мл (багатодозові флакони).</p>

	<p>Підшкірне чи внутрішньовенне введення. Епоетин альфа повинен був вводитися щодня, за винятком суб'єктів, які отримували епоетин альфа за менш частою схемою до включення до дослідження.</p>
15. Супутня терапія	<p>Дозволено супутні ЛЗ, за винятком наступних заборонених препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-який інший досліджуваний препарат від рандомізації до кінця дослідження (EOS). • Будь-який аналог еритропоетину в період лікування, за винятком досліджуваного продукту (IP) або лікарського засобу екстреної допомоги. • Залізо-хелатуючі засоби (наприклад, дефероксамін/ десферіоксамін, деферипрон або терапія дефераксироксом) від 4 тижнів до скринінгу EOS. • Андроген від рандомізації до EOS. • Дапсон (у будь-якій дозі) від рандомізації до EOS. • Хронічні дози ацетамінофену/парацетамолу >2,0 г/день від рандомізації до EOS.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності: Аналіз FDA США: середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем за період з 28 до 52 тижня. Аналіз органів охорони здоров'я ЄС: зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього протягом періоду оцінки (з 28 по 36 тижень), без проведення рятувальної терапії (тобто переливання еритроцитарної маси для всіх суб'єктів або введення ESA для пацієнтів, які отримували роксадустат) протягом 6 тижнів до та під час 8-тижневого оцінюваного періоду (перша послідовна вторинна кінцева точка).</p> <p>Вторинна кінцева точка ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка загального показника Hb в інтервалі ≥ 10 г/дл із 28 по 52 тижень. • Частка загального показника Hb в інтервалі від 10 до 12 г/дл з 28 тижнів по 52 тижень. • Середня зміна холестерину ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем до 24 тижнів. • Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня суб'єктів у період з 28 по 52 тижень у суб'єктів з вихідним рівнем С-реактивного білка (hsCRP) вище за ULN. • Середнє щомісячне внутрішньовенне введення препаратів заліза. • Час до першого введення (і частка суб'єктів, що отримали) переливання еритроцитарної маси як терапію порятунку.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинна оцінка безпеки: підтвержені дані щодо безпеки по CV. Вторинна оцінка безпеки: небажані явища (НЯ), серйозні НЯ (SAE), зміни показників життєво важливих функцій, електрокардіограми (ЕКГ) та лабораторні показники.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Первинний аналіз кінцевих точок ефективності: США</u> Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього значення суб'єкта з 28-го по 52-й тижень мала бути проаналізована з відсутнім</p>

	<p>у моделі випадкового множинного імпуційного коваріаційного аналізу (ANCOVA) з умовами для вимірювання вихідного рівня гемоглобіну ($\leq 10,5$ г/дл проти $> 10,5$ г/дл), лікування, історії серцево-судинних захворювань («Так», «Ні»), географічного регіону (США, за межами США) та тривалості діалізу (≤ 4 місяців у порівнянні з > 4 місяцями з дати рандомізації). Не менша ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа буде оголошена, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ) різниці між роксадустатом та епоетином альфа перевищує $-0,75$ г/дл.</p> <p>Аналіз повинен бути виконаний при наборі даних для аналізу ІТТ.</p> <p><u>Аналіз первинної кінцевої точки ефективності: Європейський Союз (перша вторинна кінцева точка для Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів)</u></p> <p>Середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього значення суб'єкта з 28-го по 36-й тиждень, не отримавши терапію екстреної допомоги протягом 6 тижнів до та протягом цього 8-тижневого оцінюваного періоду, мала бути проаналізована з використанням змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM). Модель містила терміни для базового виміру гемоглобіну ($\leq 10,5$ г/дл проти $> 10,5$ г/дл), лікування, відвідування, відвідування за курсом лікування, історії серцево-судинних захворювань («Так», «Ні»), географічний регіон (США, за межами США) та тривалість діалізу (≤ 4 місяців порівняно з > 4 місяцями з дати рандомізації). Дані, зібрані від обстежень до 36 тижнів, мали бути включені в модель.</p> <p>Не менша ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа буде оголошена, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу різниці між роксадустатом та епоетином альфа перевищує $-0,75$ г/дл. Набір протоколів (PPS) мав бути використаний для формального тесту на неповноцінність (статистичної моделі).</p> <p><u>Вторинний аналіз кінцевих точок ефективності</u></p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності повинні були протестовані з використанням підходу з фіксованою послідовністю, щоб пристосуватися до множинного тестування. Якщо р-значення тесту було $< 0,05$, тест оголошувався успішним, та аналіз продовжувався до порівняння в послідовності. Формальна статистична перевірка гіпотез мала бути зупинена, як тільки р-значення тесту супроводжувалося значенням $\geq 0,05$. PPS повинен був використовуватися для аналізу першої вторинної кінцевої точки на відсутність неповноцінності, набір аналізу безпеки (на лікування плюс 3 дні [OT+3] набір аналізу) повинен був використовуватися для вторинних кінцевих точок, пов'язаних із переливанням еритроцитів як порятункова терапія. Набір для аналізу ІТТ мав використовуватися для всіх інших вторинних аналізів ефективності.</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>2106</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>1251 (59,4%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>855 (40,6%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>54,0 (15,14)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>1195 (56,7%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>306 (14,5%)</td> </tr> <tr> <td>Монголідна раса</td> <td>406 (19,3%)</td> </tr> <tr> <td>Корінні мешканці Гаваїв або інших островів Тихого океану</td> <td>8 (0,4%)</td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці або корінні жителі Аляски</td> <td>112 (5,3%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>79 (3,8%)</td> </tr> </table>	Разом	2106	Чоловіки	1251 (59,4%)	Жінки	855 (40,6%)	Середній вік (SD)	54,0 (15,14)	Європеїдна раса	1195 (56,7%)	Негроїдна раса або афроамериканці	306 (14,5%)	Монголідна раса	406 (19,3%)	Корінні мешканці Гаваїв або інших островів Тихого океану	8 (0,4%)	Американські індіанці або корінні жителі Аляски	112 (5,3%)	Інші	79 (3,8%)
Разом	2106																				
Чоловіки	1251 (59,4%)																				
Жінки	855 (40,6%)																				
Середній вік (SD)	54,0 (15,14)																				
Європеїдна раса	1195 (56,7%)																				
Негроїдна раса або афроамериканці	306 (14,5%)																				
Монголідна раса	406 (19,3%)																				
Корінні мешканці Гаваїв або інших островів Тихого океану	8 (0,4%)																				
Американські індіанці або корінні жителі Аляски	112 (5,3%)																				
Інші	79 (3,8%)																				

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Роксадустат продемонстрував не меншу ефективність порівняно з епоетином альфа у зміні рівня гемоглобіну від вихідного до середнього значення протягом 28-52 тижня в наборі аналізу ІТТ. Результати були узгоджені в аналізах чутливості, аналізах, виконаних у наборі ОТ+7 та PPS, та аналізах підгруп.</p> <p>Роксадустат продемонстрував не меншу ефективність порівняно з епоетином альфа у зміні рівня гемоглобіну від вихідного до середнього значення протягом 28-36 тижня в PPS. Результати були узгоджені в аналізах чутливості, аналізах, виконаних у наборі аналізів ОТ+7 та FAS, та аналізах підгруп.</p> <p>Роксадустат продемонстрував перевагу над епоетином альфа у зниженні рівня холестерину/ліпопротеїдів низької щільності у сироватці від вихідного рівня до 24 тижня у наборі для аналізу ІТТ.</p> <p>Роксадустат продемонстрував перевагу над епоетином альфа у зміні Hb від вихідного значення до середнього значення протягом з 28 по 52 тижні суб'єктів з вихідним рівнем hsCRP, що перевищує верхню межу норми, в наборі для аналізу ІТТ.</p> <p>Роксадустат продемонстрував не меншу ефективність порівняно з епоетином альфа щодо частки загального часу інтерпольованого Hb\geq 10 г/дл з тижня 28 до тижня 52 у наборі аналізу ІТТ.</p> <p>Роксадустат продемонстрував не меншу перевагу над епоетином альфа щодо частки загального часу інтерпольованого Hb в інтервалі від 10 до 12 г/дл з 28 по 52 тижень у наборі для аналізу ІТТ.</p> <p>Роксадустат продемонстрував перевагу над епоетином альфа у клінічно значущому скороченні необхідності щомісячних введень внутрішньовенних препаратів заліза з 36 тижнів до EOS у наборі для аналізу ІТТ.</p> <p>У наборі аналізу ОТ+3 до першого переливання еритроцитарної маси вважалося не меншим у групі роксадустату в порівнянні з епоетином альфа.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Частота суб'єктів, які повідомляли про НЯ та SAE, була однаковою у групах лікування, але частота небажаних подій була вищою у групі роксадустату. • Частота НЯ з летальними наслідками була нижчою у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа, але частота подій була однаковою у групах лікування. • Частота та кількість небажаних явищ, що вели до припинення лікування були вищими у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа. Це не було несподіванкою з огляду на відкритий дизайн дослідження і те, що активний компаратор був визнаним стандартом лікування. • Для обох груп лікування НЯ найчастіше реєструвалися як SOC-інфекції та інвазії, шлунково-кишкових розлади, а також рани, отруєння та процедурні ускладнення з вищою частотою подій у групі роксадустату. • Для обох груп лікування найчастішими НЯ за переважним терміном були діарея, пневмонія та артеріальна гіпертензія; частота подій між групами лікування була практично еквівалентною.

	<ul style="list-style-type: none"> • У групі роксадустату було більше пацієнтів із тромбозом глибоких вен та тромбозом судинного доступу, ніж у групі епоетину альфа. Було більше НЯ з судомами у групі роксадустату в порівнянні з групою епоетину альфа як для аналізів ОТ+7, так і ОТ+28; жодна з зазначених подій не була фатальною і не призвела до припинення лікування. • Крім очікуваних змін деяких лабораторних параметрів (гемоглобін, показники заліза, гепсидин і холестерин/ЛПНЩ), не було клінічно значущих змін у гематологічних та клінічних хімічних показниках, життєво важливих функціях, електрокардіограмах (ЕКГ) та фізичних обстеженнях із часом у групі роксадустату. • Висновки безпеки, засновані на результатах набору даних для аналізу ОТ+28, відповідали висновкам набору даних для аналізу ОТ+7.
22. Висновок (заключення)	<p><u>Ефективність</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Роксадустат не поступався епоетину альфа у підтримці рівня гемоглобіну. <ul style="list-style-type: none"> - Різниця між групами лікування роксадустатом та епоетином альфа щодо середньої зміни рівня гемоглобіну від вихідного до середнього значення протягом 28-52 тижня становила 0,09 г/дл (95% довірчий інтервал: 0,01, 0,18). Цей результат був узгоджений між додатковими аналізами чутливості та між підгрупами. - Різниця між групами лікування роксадустатом та епоетином альфа щодо середньої зміни гемоглобіну від вихідного до середнього значення в період з 28 по 36 тиждень становила 0,14 г/дл (95% довірчий інтервал: 0,03, 0,25). Цей результат був узгоджений між додатковими аналізами чутливості та між підгрупами. • Роксадустат також статистично значуще перевершував епоетин альфа у збільшенні середнього рівня Hb у суб'єктів з підвищеним hsCRP і не поступався необхідності переливання еритроцитів. Крім того, роксадустат продемонстрував як статистично значуще, так і клінічно значуще більш високе зниження щомісячних внутрішньовенних добавок заліза порівняно з епоетином альфа. <p><u>Безпека</u></p> <p>Частота суб'єктів з будь-якими НЯ та серйозними ПР (SAE) була подібною до групи роксадустату та епоетину альфа, хоча як для НЯ, так і для SAE частота подій була вищою у групі роксадустату. Частота летальних наслідків була дещо нижчою у групі роксадустату порівняно з групою епоетину альфа; проте частота подій між групами була однаковою.</p> <p>У групі роксадустату було більше суб'єктів із тромбозом глибоких вен та тромбозом судинного доступу, ніж у групі епоетину альфа. Не було клінічно значимих несподіваних змін показників гематології та клінічної хімії, показників життєдіяльності, ЕКГ чи даних обстежень лікарем із часом у групі роксадустату.</p> <p>Загалом, результати безпеки були узгоджені між наборами даних для аналізів ОТ+7 та ОТ+28.</p>

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

137

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 № 32


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 I, одноцентрове, однослідовне, відкрите випробування для вивчення взаємодії між FG-4592 та розиглітазону малеатом у здорових дорослих суб'єктів, FGCL-4592-037
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 березня 2010 року по 11 травня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20 Фактична: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити вплив багаторазових доз FG-4592 ФК (фармакокінетику) розиглітазону та його метаболіту N-десметилрозиглітазону в плазмі крові у здорових дорослих суб'єктів. Вторинні цілі: • Оцінити безпеку та переносимість FG-4592. • Оцінити ФК FG-4592 після кількох доз при одночасному введенні з разовою дозою розиглітазону.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, однослідовне, відкрите
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки віком від 18 до 45 років, при масі тіла ≥ 75 кг та індексі маси тіла ≥ 18 та ≤ 30 кг/м ² .

185

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат, капсули FG-4592 по 50 мг, по 150 мг перорально, кожні 48 годин (дні 3, 5, 7 та 9).								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки розиглітазону 4 мг, разова доза 4 мг перорально на 1-й день та на 9-й день (через 2 години після прийому дози 150 мг FG-4592)								
15. Супутня терапія	У принципі, супутнє лікування (використання ЛЗ або методів лікування, відмінних від досліджуваного препарату) протягом періоду дослідження було заборонено, крім лікування небажаних явищ (НЯ/ПР).								
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому дослідженні не оцінювалася.								
17. Критерії оцінки безпеки	Показники життєво важливих функцій, електрокардіограма (ЕКГ), моніторинг глюкози у крові, клінічні лабораторні показники, загальне обстеження лікарем та НЯ/ПР.								
18. Статистичні методи	<p>Безпека: Безпека FG-4592 та розиглітазону оцінювалася наступним чином у всіх суб'єктів, що отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Усі НЯ були закодзовані з використанням Медичного класифікатора (MedDRA), Версія 13.0.</p> <p>Небажані явища, що виникли в результаті лікування (пов'язаних з лікуванням ПР), були зведені в таблицю за системами/класами органів та переважаючими термінами. Зведені таблиці включали кількість суб'єктів, які повідомили про ПР, пов'язаних із терапією (ТЕАЕ), та кількість подій. Небажані події ТЕАЕ також були представлені за ступенем тяжкості та взаємозв'язком з досліджуваним препаратом.</p> <p>Описову статистику було представлено для значень клінічних лабораторних показників, показників життєво важливих функцій та значень ЕКГ для певних точок часу. Також повідомлялося про зміну показників порівняно з вихідним рівнем залежно від часу для клінічних лабораторних показників, показників життєдіяльності та результатів ЕКГ.</p> <p>Було оцінено зміни від вихідного рівня до пост-дозового рівня для лабораторних результатів та результатів ЕКГ.</p>								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>20 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>20 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>32,4 (7,66)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>20 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	20 (100%)	Чоловіки	20 (100%)	Середній вік (SD)	32,4 (7,66)	Європеїдна раса	20 (100%)
Всього	20 (100%)								
Чоловіки	20 (100%)								
Середній вік (SD)	32,4 (7,66)								
Європеїдна раса	20 (100%)								
20. Результати ефективності	Ефективність у цьому дослідженні не оцінювалася.								
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не було зареєстровано серйозних НЯ чи значимих змін лабораторних показників, пов'язаних із аспектами безпеки, а також не було суб'єктів, які припинили лікування через НЯ. Усього 8 (40%) суб'єктів повідомили про 12 ТЕАЕ у цьому випробуванні, при цьому 6 (30%) суб'єктів повідомили про 9 НЯ після прийому 4 мг розиглітазону + 150 мг FG-4592, 2 (10%) суб'єктів повідомили про 2 НЯ після прийому 4 мг розиглітазону, та 1 (5%) суб'єкт, який повідомив про 1 НЯ після 150 мг FG-4592.</p> <p>Найчастішим НЯ був головний біль, про який повідомили 10% випробуваних. При огляді подій головним дослідником (PI) встановлено 10 НЯ з легким ступенем тяжкості та 2 НЯ з середнім ступенем. PI вважає, що 2 НЯ (головний біль та гематокезія) можуть бути пов'язані з 4 мг розиглітазону + 150 мг FG-4592 та 1 НЯ (тривога), можливо, пов'язані тільки з 4 мг розиглітазону. Решта НЯ вважалися як не пов'язані з жодним з видів лікування.</p>								

	<p>Як і очікувалося, при лікуванні FG-4592 спостерігалось середнє та індивідуальне збільшення відсоткового вмісту ретикулоцитів. Решта середніх лабораторних параметрів безпеки для хімічного складу сироватки, гематологічні дані та аналіз сечі залишалися в межах норми без клінічно значущих змін порівняно з вихідним рівнем. Всі індивідуальні лабораторні значення, що виходять за межі допустимого діапазону, були пороховані РІ як клінічно значущі. Загалом у цьому дослідженні не було зазначено жодних проблем з безпекою при лабораторних дослідженнях, показниках життєво важливих функцій, ЕКГ чи фізичному обстеженні.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Не спостерігалось клінічно значущого інгібування метаболізму розиглітазону після введення кількох доз FG-4592. • ФК-профіль FG-4592 був добре охарактеризований після багаторазового введення кожні 48 годин 4 доз на 3, 5, 7 та 9 дні з одночасним введенням разової дози розиглітазону на 9 день. Стійкий стан було досягнуто після третьої дози ФГ-4592. Результати ФК відповідали результатам попереднього дослідження при порівнянні доз та графіків. • В цілому FG-4592 (150 мг), що вводиться окремо або з розиглітазоном (4 мг), добре переносився здоровими суб'єктами в цьому дослідженні.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.В
(П. І. Б.)

167

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 № 33

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	Фаза Ib, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування фармакокінетики та безпеки зростаючих рівнів доз роксадустату у суб'єктів з термінальною стадією ниркової недостатності, які отримують підтримуючий гемодіаліз, FGCL-4592-039
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 25 січня 2010 року по 8 липня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 Фактична: 17
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: • Оцінити фармакокінетичний (ФК) профіль двох разових пероральних доз роксадустату при введенні після гемодіалізу та при введенні до гемодіалізу. Вторинні цілі: • Оцінити кліренс роксадустату при гемодіалізі при двох рівнях доз. • Оцінити безпеку роксадустату у пацієнтів, які перебувають на підтримуючому гемодіалізі.

	<ul style="list-style-type: none"> Оцінити фармакодинамічну (ФД) відповідь по еритропоетину (ЕРО) та рівнів гепсидину після прийому роксадустату у рівнях двох доз.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності віком від 18 до 75 років. Гемодіаліз 3 рази на тиждень (понеділок-серeda-п'ятниця або вівторок-четвер-субота) протягом ≥ 2 місяців. Середній гемоглобін від 10,5 до 13,0 г/дл включно на основі двох значень гемоглобіну, отриманих з різницею не менше 1 тижня протягом періоду скринінгу, та різниці між двома значеннями гемоглобіну < 1 г/дл. Два послідовні значення показників аланінтрансамінази (ALT), аспартаттрансамінази (AST) та загального білірубину \leq верхньої межі норми (ULN) при скринінгу (отримані з інтервалом не менше 1 тижня протягом 28 днів до 1-го дня). Останній показник $spKt/V \geq 1,2$ протягом 28 днів до 1-го дня. Стабільні дози епоетину альфа внутрішньовенно тричі на тиждень (TIW) (≤ 24000 Од/тиждень) протягом 4 тижнів до 3-го дня випробування (тобто не більше 40% коливань щотижневої дози епоетину альфа протягом 4-тижневого періоду). Пацієнти-некурці, які не вживали тютюн або продукти для припинення куріння або продукти, що містять нікотин, протягом 12 тижнів до першого дня і які не вживали вищезгаданих речовин протягом періоду лікування. Маса тіла: від 50 до 100 кг Індекс маси тіла (ІМТ): від 18 до 35 Доступ для діалізу через нативну (неушкоджену) артеріовенозну фістулу або синтетичний трансплантат (не через катетер).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат, капсули по 20 мг для внутрішнього прийому. Два зростаючі рівні дозування: 1,0 та 2,0 мг/кг. Кожен суб'єкт отримав в цілому 2 (разові) пероральні дози роксадустату з інтервалом в 1 тиждень. Першу дозу вводили через 1 годину після гемодіалізу на 1-й день, а другу дозу вводили за 2 години до гемодіалізу на 8-й день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, капсули по 20 мг для прийому внутрішньо. Кожен суб'єкт отримав загалом 2 (разові) пероральні дози плацебо з інтервалом в 1 тиждень. Першу дозу вводили через 1 годину після гемодіалізу на 1-й день, а другу дозу вводили за 2 години до гемодіалізу на 8-й день.
15. Супутня терапія	Для всіх супутніх ЛЗ необхідно було провести оцінку та надати обґрунтування. Якщо зазначене показання було неспецифічним станом, наприклад, «висипом», лікарем пацієнта повинна була бути надана якомога конкретніша задокументована інформація про цей стан і збережена в записах клінічного випробування суб'єкта як вихідна документація:
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася. <u>Фармакодинаміка</u> : рівні ЕРО у плазмі; рівні гепсидину в сироватці

17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, клінічна біохімія (включаючи функціональні проби печінки), загальний аналіз крові з диференціацією, життєво важливі ознаки (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання), температура тіла, перед-діалізні електрокардіограми (ЕКГ), медичні огляди, а також методи лікування.																
18. Статистичні методи	Всі параметри ФД та безпеки були узагальнені описово за групами доз (плацебо, 1 мг, 2 мг, всі активні та загальні) та за запланованим часом. Також були узагальнені зміни порівняно з вихідним рівнем по ФД та параметрах безпеки. Всі суб'єкти, які отримали хоча б одну дозу препарату, що досліджується, включені в звіт з безпеки. Небажані явища, що виникли в результаті лікування (НЯ), підсумовували за системами/класами органів та переважними термінами. Серйозні НЯ/ПР, тобто НЯ, які призвели до дострокового припинення випробування, та інші серйозні НЯ перераховували окремо. Будь-який суб'єкт з аномальними функціональними тестами печінки, які були в 3 рази вищими, ніж верхній нормальний діапазон або вихідний рівень, мав бути обстежений. Суб'єкти, які отримували плацебо у будь-якій когорті, були об'єднані в одну групу.																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>11 (64,7%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>6 (35,3%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>58,5 (13,6)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>5 (29,4%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>10 (58,8%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>1 (5,9%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>1 (5,9%)</td> </tr> </table>	Всього	17	Чоловіки	11 (64,7%)	Жінки	6 (35,3%)	Середній вік (SD)	58,5 (13,6)	Європеїдна раса	5 (29,4%)	Негроїдна раса або афроамериканці	10 (58,8%)	Монголоїдна раса	1 (5,9%)	Інші	1 (5,9%)
Всього	17																
Чоловіки	11 (64,7%)																
Жінки	6 (35,3%)																
Середній вік (SD)	58,5 (13,6)																
Європеїдна раса	5 (29,4%)																
Негроїдна раса або афроамериканці	10 (58,8%)																
Монголоїдна раса	1 (5,9%)																
Інші	1 (5,9%)																
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакодинамічні результати</u></p> <p>Зміна концентрації ЕРО у плазмі порівняно з вихідним рівнем збільшувалася зі збільшенням дози роксадустату. Середнє значення ΔЕРО варіювалося від -3,6 до 5,4 мМО/мл у групі плацебо, від -0,25 до 80,5 мМО/мл у групі 1 мг/кг та від 0,6 до 264,2 мМО/мл у групі 2 мг/кг. У 1-й день максимальна середня зміна від вихідного рівня була відзначена приблизно через 9 годин після діалізу (тобто через 8 годин після введення дози роксадустату) у групах плацебо та 1 мг/кг (5,4 та 80,5 мМО/мл відповідно) та через 13 годин після діалізу (тобто через 12 годин після введення дози) у групі 2 мг/кг (264,18 мМО/мл).</p> <p>Після прийому дози роксадустату на 8-й день максимальна медіанна зміна від вихідного рівня відбулася в обох групах, які отримували роксадустат, через 3,5 години діалізу (5,5 годин після введення дози): 40,20 мМО/мл у групі 1 мг/кг та 125,20 мМО/мл у групі 2 мг/кг. Пікова зміна медіани у групі плацебо була -3,6 мМО/мл. Разові дози 1 або 2 мг/кг після або до гемодіалізу не мали істотного впливу на рівні гепсидину порівняно з плацебо у цьому випробуванні.</p>																
21. Результати безпеки	У цьому випробуванні не було смертей і серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. У двох суб'єктів (один у групі плацебо і один у групі 2 мг/кг) виникли небажані явища, що виникали в результаті лікування з боку шлунково-кишкового тракту, які були оцінені як легкі та не пов'язані з досліджуваним препаратом. Хоча у лабораторних вимірах згодом було зазначено деякі зміни, середні значення загалом залишалися лише на рівні вихідного рівня значень																

	<p>під час випробування. Жодних клінічно значущих змін порівняно з вихідним рівнем не спостерігалось в жодних лабораторних, біохімічних чи гематологічних параметрах, а також у вимірах частоти серцевих скорочень чи ЕКГ.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Вплив роксадустату збільшується зі збільшенням дози. Це збільшення виявилось трохи більшим, ніж пропорційно дозі від 1 до 2 мг/кг, та відповідало порівнянним значенням CL/F між групами доз 1 та 2 мг/кг. • Порівняні фармакокінетичні параметри та загальний кліренс роксадустату при введенні до та після діалізу припускають, що діалізний кліренс роксадустату зробив незначний внесок у загальний кліренс роксадустату. • Пероральні дози роксадустату швидко всмоктувалися у діалізних пацієнтів з дещо вищим медіанним t_{max}, пов'язаним із введенням препарату до діалізу, ніж після введення. • Загалом частка роксадустату, не пов'язаного з білками плазми (1,1%) у суб'єктів, які отримували роксадустат після діалізу, була порівнянна з такою у здорових добровольців, що свідчить про відсутність значимого впливу гемодіалізу на зв'язування роксадустату з білками. • Зміна концентрації EPO у плазмі порівняно з вихідним рівнем збільшувалася зі збільшенням дози роксадустату. Інші біомаркери кровотворення, такі як рівень гемоглобіну, кількість ретикулоцитів та вміст гемоглобіну в ретикулоцитах, не показали жодних суттєвих відмінностей у тенденціях між групами лікування після разових доз. • Роксадустат, що вводиться в дозах від 1 до 2 мг/кг протягом 10-денного періоду лікування, добре переносився пацієнтами з термінальною (яка потребує гемодіалізу тричі на тиждень) стадією ниркової недостатності.

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