

41

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 № 34

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 2, рандомізоване відкрите випробування з порівнянням активного компаратора (епоетин альфа) та сліпе плацебо-контрольоване випробування безпеки та ефективності FG-4592 (роксадустат) у пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, які отримують підтримуючий гемодіаліз, FGCL-4592-040
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 травня 2010 року по 15 жовтня 2012 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 288 Фактична: 161
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> оцінка ефективності та безпеки роксадустату у підтримці та/або корекції рівня гемоглобіну (Hb) у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD) на підтримуючому гемодіалізі (HD), які раніше отримували внутрішньовенне введення епоетину альфа. <u>Вторинні цілі:</u> визначення оптимальної початкової дози роксадустату при першому переході з внутрішньовенного введення епоетину альфа для підтримки цільових рівнів гемоглобіну у пацієнтів із нормальною відповіддю на епоетин (<i>Normos</i>) та епоетин-альфа-гіпоактивних (<i>Hypos</i>) з ESRD на підтримуючому гемодіалізі (HD).

	Оцінка та оптимізація коригування дози роксадустату для підтримки цільового рівня гемоглобіну у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, у яких була скоригована анемія.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатоцентрове відкрите послідовне когортне багатодозове.
12. Основні критерії включення	<p>1. Вік від 18 до 75 років; пацієнти з прийнятним рівнем здоров'я віком старше від 75 років можуть бути допущені до участі в індивідуальному порядку, на розсуд медичного спостерігача, призначеного спонсором.</p> <p>2. ESRD та підтримуючий гемодіаліз 3 рази на тиждень протягом \geq 4 місяців до 1-го дня.</p> <p>3. Два останні значення гемоглобіну, отримані під час періоду скринінгу, мали знаходитися в межах діапазонів, зазначених нижче.</p> <p>Група А. Критерії включення нормального респондента по Hb (когорти від А-5, від А-8 до А-10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Діапазон показників гемоглобіну за 8 тижнів до рандомізації знаходиться в межах від 9,0 до 13,5 г/дл із не більш ніж одним значенням за межами цього діапазону. • Середнє значення показників гемоглобіну для двох скринінгових значень гемоглобіну (отримане до дня -3 з інтервалом приблизно в 1 тиждень) знаходиться в діапазоні від 9,0 до 13,0 г/дл, а різниця між двома значеннями гемоглобіну при скринінгу має бути \leq 1,0 г/дл. <p>Група В. Критерії включення для пацієнтів з недостатньою відповіддю по гемоглобіну на лікування епоетином-альфа (когорта В-2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Діапазон показників гемоглобіну за 8 тижнів до рандомізації становив від 8,5 до 13,5 г/дл із не більш ніж одним значенням за межами цього діапазону. • Середнє значення показників гемоглобіну для двох скринінгових показників гемоглобіну (отриманих до дня -3 з інтервалом приблизно на 1 тиждень) знаходиться в діапазоні від 8,5 до 13,0 г/дл, а різниця між двома скринінговими значеннями гемоглобіну має бути \leq 1,0 г/дл. <p>4. Стабільна доза епоетину альфа для внутрішньовенного введення, що визначається наступним чином для нормальних та гіпореактивних пацієнтів з епоетином альфа, відповідно:</p> <p>Група А. Базовий рівень нормальної відповіді (BL) на епоетин альфа, критерії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорти від А-1 до А-4: поточні та попередні (за останні 4 тижні) діапазони доз епоетину альфа: від 25 до 85 МО/кг/доза, тричі на тиждень (TIW); щотижнева доза від 75 до 255 МО/кг/тиждень. • Когорта А-5 та когорта А-9: поточний та попередній (за останні 4 тижні) діапазон доз епоетину альфа: \geq 85–115 для когорти А-5 та \geq 85–150 МО/кг/доза для когорти А-9, TIW (Примітка: також мали відповідати критеріям BL Hb та стабільності дози для нормальних респондентів); загальна тижнева доза від 255 до 450 МО/кг/тиждень. • Когорти від А-6 до А-8: поточна та попередня (за останні 4 тижні) діапазон доз епоетину альфа: від 25 до 115 МО/кг/доза, TIW або двічі на тиждень (BIW); загальна тижнева доза від 75 до 345 МО/кг/тиждень.

	<ul style="list-style-type: none"> • Когорти А-10: частота дозування та діапазон доз були визначені спонсором відповідно до рекомендацій протоколу. • Стабільні дози стимулюючого еритропоезу агента (ESA) в BL, Когорти від А-1 до А-10: внутрішньовенне введення епоетину альфа (тобто не більше 30% коливань щотижневої дози) протягом 4 тижнів до початку випробування в день - 3, та не більше 450 МО/кг на тиждень у когортах А-9 та А10 та до 345 МО/кг на тиждень у когортах від А-5 до А-8 (255 МО/кг на тиждень для когорт від А-1 до А-4). <p>Група Б. Пацієнти з недостатньою відповіддю по гемоглобіну на лікування епоетином альфа</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта В-1: <ul style="list-style-type: none"> о Поточний та попередній (за останні 4 тижні) діапазон доз епоетину альфа: від 125 до 400 МО/кг/доза, ТІW; загальна тижнева доза від 375 до 1200 МО/кг/тиждень. о Стабільні дози епоетину альфа внутрішньовенно (тобто не більше 30% коливання в щотижневій дозі) протягом 4 тижнів до дня випробування -3, але не нижче 375 МО/кг/тиждень. • Когорта В-2: <ul style="list-style-type: none"> о Поточний та попередній (за останні 4 тижні) діапазон доз епоетину альфа: > 115 МО/кг/доза, ТІW; загальна тижнева доза > 345 МО/кг/тиждень. о Епоетин альфа внутрішньовенно протягом 4 тижнів до дня -3 випробування, але не нижче 345 МО/кг/тиждень у будь-який час протягом останніх 4 тижнів. Всі дози епоетину альфа, використані в період оцінки, повинні були становити >115 МО/кг/доза, хоча не було вимог до стабільності доз епоетину альфа. • Для когорт В-1, В-2, В-3 та В-4: підтвердження гіпо-реактивності (<i>no FibroGen</i>) суб'єкта медичним спостерігачем було засноване на огляді внутрішньовенного введення епоетину альфа суб'єктом та історії гемоглобіну (приблизно за 4 місяці до скринінгу було надано дослідником). <ol style="list-style-type: none"> 5. Аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза повинні були бути $\leq 2x$ верхньої межі норми (ULN) при обох відвідуваннях скринінгу. 6. Лужна фосфатаза сироватки (ALP) $\leq 2x$ ULN. Суб'єкти зі значеннями ALP у сироватці від 1x до 2x ULN могли бути включені тільки в тому випадку, якщо специфічна для кістки ALP також була вищою за ULN. 7. Показники загального білірубіну під час скринінгу були \leqULN. 8. Останній поставлений єдиний пул (Kurea x Td)/Vurea (вимірювання $\geq 1,2$ протягом 30 днів до Дня -5). 9. Рівень фолієвої кислоти та вітаміну В12 у сироватці повинен був бути вищим за нижню межу норми (LLN). 10. Відсутність активної або хронічної шлунково-кишкової кровотечі. 11. С-реактивний білок (hsCRP) <60 мг/л для когорт нормальних респондентів від А-8 до А-10, включених до виправлення 3; відсутність критеріїв hsCRP для гіпореспондерів. 12. Маса тіла: від 40 до 140 кг (суха вага). 13. Індекс маси тіла: від 18 до 45 кг/м². 14. Доступ до судин діалізу через нативну (неушкоджену) артеріовенозну фістулу або синтетичний трансплантат або постійний (тунельний) катетер (не через тимчасовий катетер). Однак постійні та тимчасові катетери все ще були заборонені у когорті А-5.
--	--

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Капсули роксадустату для перорального прийому по 20, 50 або 100 мг ТІВ.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Капсули плацебо для перорального прийому ТІВ. Епоетин альфа: попередня доза внутрішньовенного введення ТІВ.
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені:</p> <p>Будь-яке використання ESA, крім внутрішньовенного епоетину альфа, протягом 8 тижнів до 1-го дня до завершення періоду дозування. Суб'єкти, рандомізовані до груп роксадустату або плацебо, могли відновити лікування епоетином альфа після оцінки на 43-й день (134-й день для суб'єктів, які отримували лікування протягом 19 тижнів) на розсуд дослідника.</p> <p>Епоетин альфа принаймні за 3 дні до першої дози досліджуваного препарату (усі суб'єкти). Для суб'єктів, рандомізованих до групи роксадустату або плацебо, епоетин альфа був заборонений після завершення періоду дозування (43-й день для суб'єктів, які отримували лікування протягом 6 тижнів; день 134 для суб'єктів, які отримували лікування протягом 19 тижнів), за винятком випадків, коли суб'єкту потрібно екстрене лікування епоетином альфа. Після завершення всіх оцінок періоду дозування ESA може бути перезапущений на розсуд дослідника. Суб'єкти, рандомізовані до групи епоетину альфа, відновили лікування епоетином альфа на 1-й день у дозі до випробування.</p> <p>Переливання еритроцитів (RBC) протягом 12 тижнів до 1-го дня і протягом періоду дозування, якщо вони при переливанні не відповідають критеріям «терапії порятунку».</p> <p>Внутрішньовенне введення добавок заліза протягом 2 тижнів до 1-го дня і протягом періоду дозування, якщо суб'єкт не відповідає критеріям терапії порятунку від внутрішньовенного введення препаратів заліза. Внутрішньовенне введення препаратів заліза було дозволено лише у межах невідкладної терапії. Пероральні добавки були дозволені на розсуд суб'єкта та лікаря.</p> <p>Дапсон або ацетамінофен >2,0 г/день або >500 мг на дозу, повторювану кожні 6 годин, під час дозування та періоду спостереження.</p> <p>Андрогенна терапія протягом 12 тижнів до першого дня та протягом періоду дозування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>6 тижнів лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> Число (%) суб'єктів, у яких рівні Hb підтримуються на 7-му тижні до \geq (середнє значення VL 4-тижневого періоду скринінгу -0,5 г/дл), де VL визначається як середнє з трьох останніх значень Hb, отриманих до першої дози досліджуваного препарату, включаючи 1-й день перед дозою. <p>19 тижнів лікування</p> <p>Число (%) суб'єктів із середнім Hb > 11 г/дл середнього значення Hb, отриманих на 17, 18, 19 та 20 тижні для суб'єктів, які отримували дозу протягом 19 тижнів (когорти А-4 [частково], від А-5 до А-10 та Б-2).</p> <p>Вторинні змінні</p> <p>Число (%) суб'єктів із середнім значенням Hb у межах 11-13 г/дл (значення, отримані на 17, 18, 19 та 20 тижні для суб'єктів, які отримували дозу протягом 19 тижнів).</p>

	<p>Число (%) суб'єктів із середнім значенням Hb у межах 10-13 г/дл, отриманим на 17, 18, 19 та 20 тижні для суб'єктів, які отримували дозу протягом 19 тижнів.</p> <p>Зміна гемоглобіну (Hb) на 7 тижні (на 8, 10, 12, 14, 17, 19 та 20 тижнях для суб'єктів, які отримували лікування протягом 7-19 тижнів) від BL; BL визначається як середнє із трьох останніх значень Hb, отриманих до першої дози досліджуваного препарату, включаючи 1-й день перед дозою.</p> <p>Кількість коригувань дози, необхідних протягом дозування для суб'єктів, які отримували лікування протягом 6 і 19 тижнів.</p> <p>Число (%) суб'єктів, у яких рівні Hb підтримуються на 7 тижні в межах ± 1 г/дл від їхнього середнього значення BL за 4-тижневий період скринінгу.</p> <p>Число (%) суб'єктів, які отримували лікування протягом 6 тижнів, у яких рівні Hb на 7 тижні були $>$ їх рівня BL, а на 8, 10, 12, 14, 17, 19 і 20 тижнях для суб'єктів, які отримували лікування протягом 7-19 тижнів, $>$ їх рівня BL.</p> <p>Число (%) суб'єктів, які потребують лікування анемії (будь-які дози ESA, переливання еритроцитів або внутрішньовенне введення препаратів заліза) через рівні гемоглобіну.</p> <p>Число (%) суб'єктів, яким потрібне зниження дози внаслідок надмірного еритропоезу протягом періоду дозування: перші 6 тижнів, перші 8 тижнів, останні 8 тижнів та протягом 19 тижня лікування.</p> <p>Число (%) суб'єктів, яким потрібне збільшення дози відповідно до правил коригування дози протоколу протягом періоду дозування.</p> <p>Швидкість зміни рівнів гемоглобіну (Hb), виміряна за нахилом регресії значень гемоглобіну з часом між початком періоду дозування до коригування дози.</p> <p>Середня зміна рівнів BL Hb (не через переливання еритроцитів, забороненого протоколом лікування ESA або внутрішньовенного введення добавок заліза протягом періоду дозування) на 8, 10, 12, 14, 17, 19 та 20 тижні для суб'єктів, які отримували 7-19 тижнів.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека роксадустату оцінювалася за частотою та тяжкістю небажаних явищ (НЯ/ПР), що виникають при лікуванні (пов'язаних з лікуванням TEAE), а також за результатами фізичного обстеження, показниками життєво важливих функцій, включаючи амбулаторний моніторинг артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, електрокардіограм (ЕКГ) та клінічних лабораторних тестів.</p> <p>Безпека оцінювалася згідно історії хвороби, показників життєво важливих функцій, фізичних обстежень, клінічних лабораторних показників (включаючи тести функції печінки та повний аналіз крові), ЕКГ, а також за звітами про побічні ефекти та супутні ЛЗ. Клінічні лабораторні тести, включаючи функціональні тести печінки та рівні Hb, можуть бути оцінені у додатковий час під час позапланових відвідувань з метою безпеки.</p>
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки випробування не визначався формальними розрахунками статистичної достовірності. Усі аналізи були визнані як значущі. Усі суб'єкти, які отримали будь-яку дозу досліджуваного препарату, були включені до популяції безпеки та аналізу безпеки.</p> <p>Популяція для оцінки ефективності (EE) для 6-тижневого лікування включала відповідних суб'єктів, які отримували лікування протягом щонайменше 4 тижнів з відповідними вимірюваннями гемоглобіну, не отриманими внаслідок будь-яких лікувальних заходів, включаючи ненавмисне використання</p>

лікарського засобу екстреної допомоги (ESA, внутрішньовенне введення препаратів заліза або переливання еритроцитарної маси) або хто остаточно припинив прийом досліджуваного препарату під час дозування через недостатню ефективність. Популяція EE для 19-тижневого лікування включала суб'єктів з BL епоетином альфа (від 75 до 450 одиниць/кг/тиждень), рандомізованих для прийому досліджуваних ЛЗ протягом 19 тижнів, та які отримували досліджуване лікування як мінімум 4 тижнів з відповідними вимірюваннями Hb, не отриманими в жодному з цих методів екстреної терапії, включаючи ненавмисне використання ЛЗ екстреної допомоги (ESA, внутрішньовенне введення препаратів заліза або переливання еритроцитів) або тих, хто остаточно припинив прийом досліджуваних ЛЗ протягом періоду дозування через недостатню ефективність.

Представлені моделі безпеки та ефективності були засновані на об'єднаних групах суб'єктів, які отримували роксадустат, у різних дозах та порівняно з об'єднаними даними пацієнтів, які отримували внутрішньовенний епоетин альфа. Змішана модель повторних вимірювань та/або коваріаційного аналізу (ANCOVA) моделі/непараметричні моделі використовувалися для безперервних кінцевих точок, а також критерій Хі-квадрат або точний критерій Фішера використовувалися для категоріальних кінцевих точок. Для всіх статистичних порівнянь використовувалися двосторонні тести з рівнем значущості $\alpha=0,05$, якщо спеціально не вказано інше. Жодних поправок на множинність не робилося через дослідницький характер аналізу. Всі нульові гіпотези не мали відмінностей у лікуванні, якщо не вказано інше. Усі альтернативні гіпотези були двосторонніми. Дослідницький кореляційний аналіз даних по дозі роксадустату, заснований на потрібній дозі епоетину альфа BL, був проведений для визначення взаємозв'язку між дозою епоетину альфа BL та дозуванням роксадустату для підтримки рівня гемоглобіну у суб'єкта. Всі дані безпеки були зведені в таблиці з використанням описової статистики.

6 тижнів лікування		
	Роксадустат	Епоетин альфа
Всього	41	13
Чоловіки	27 (65,9%)	9 (69,2%)
Жінки	14 (34,1%)	4 (30,8%)
Середній вік (SD)	55,8 (13,4)	59,5 (10,1)
Європеїдна раса	27 (65,9%)	5 (38,5 %)
Негроїдна раса	13 (31,7%)	7 (53,8%)
Монголоїдна раса	1 (2,4%)	1 (7,7%)

19 тижнів лікування		
	Роксадустат	Епоетин альфа
Всього	67	23
Чоловіки	45 (67,2%)	14 (60,9%)
Жінки	22 (32,8%)	9 (39,1%)
Середній вік (SD)	56,9 (12,1)	57,0 (11,6)
Європеїдна раса	35 (52,2%)	6 (26,1%)
Негроїдна раса	29 (43,3%)	12 (52,2%)
Монголоїдна раса	1 (1,5%)	3 (13,0%)
Американські індіанці або корінні жителі Аляски	1 (1,5%)	1 (4,3%)
Корінні мешканці Гаваїв або інших островів Тихого океану	1 (1,5%)	1 (4,3%)

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

20. Результати ефективності

Ефективність протягом 6 тижнів лікування:
 Роксадустат проявляв дозозалежну дію на рівень гемоглобіну. Когорта з найнижчою дозою роксадустату (1,0 мг/кг) була порівняно з епоетином альфа з відповіддю по гемоглобіну (первинна кінцева точка) у 44% проти 33% суб'єктів.
 Дози роксадустату 1,5 мг/кг або вище були більш ефективними, ніж введення епоетину альфа, у підтримці гемоглобіну із сумарним показником відповіді 79,2%, $p=0,033$.

Загалом, середня зміна рівнів Hb порівняно з BL на 6 тижні була збільшенням на 0,3 г/дл у суб'єктів, які отримували роксадустат, порівняно зі зниженням на 1,0 г/дл у групі епоетину альфа ($p=0,050$). Середня зміна Hb від BL була значимо більшою для двох груп доз роксадустату: 1,5 мг/кг TIW (+0,9 г/дл; $p=0,027$) та 2,0 мг/кг TIW (+0,7 г/дл; $p = 0,041$), ніж у групі епоетину альфа. П'ятеро з 41 (12,2%) випробуваних, які отримували роксадустат, та 2/13 (15,4%) випробуваних, які отримували ЕРО, отримували внутрішньовенне залізо для порятунку під час фази лікування. У пацієнтів з гіпореспондентом, які отримували лікування протягом 6 тижнів, в цілому, 1 з 4 (25,0%) гіпореспондерів, які оцінювали ефективність, що отримували роксадустат, відповідав первинній кінцевій точці, порівняно з 2 з 4 (50,0%) оцінюваних пацієнтів, які отримували епоетин альфа.

Ефективність протягом 19 тижнів лікування:
 50,8% суб'єктів ЕЕ, які отримували роксадустат, порівняно з 36,4% суб'єктів ЕЕ, які отримували епоетин альфа, досягли встановленої протоколом первинної кінцевої точки підтримки гемоглобіну. Необхідна доза роксадустату для підтримки гемоглобіну зазвичай становила від 300 до 500 мг на тиждень, при цьому початкові дози визначалися залежно від маси тіла (або ІМТ). Жодних значних відмінностей у щотижневій дозі з часом між групами доз не було зазначено, за винятком однієї когорти, в якій дози епоетину альфа BL були вдвічі вищими, ніж в інших когортах. Шість із 67 (6,0%) суб'єктів, які отримували роксадустат, та 2/23 (8,7%) пацієнтів, які отримували еритропоетин, отримували внутрішньовенне введення препаратів заліза для терапії порятунку.

Жоден з 3 пацієнтів (гіпо-респонденти), які отримували роксадустат, що були піддані оцінці ефективності, та жоден з 2 випробуваних, які отримували плацебо, що були рандомізовані на 19-тижневу терапію, не досягли основної кінцевої точки, визначеної протоколом, порівняно з 2 з 3 (66,7%) випробуваних, які отримували епоетин альфа ЕЕ (за попередньо встановленої зниженої відповіді).

Показники запалення, що відображались рівнями CRP у сироватці BL, було пов'язане з підвищеними потребами у BL епоетину альфа ($p = 0,000005$). Проте рівні CRP BL у сироватці були пов'язані з різними середніми щотижневими вимогами до підтримуючої дози роксадустату ($p = 0,86$).

21. Результати безпеки

Частота небажаних явищ (AE) та серйозних небажаних явищ (SAE) загалом відповідала фоновому захворюванню у цій популяції пацієнтів із ESRD. Зі 108 респондентів з нормальною відповіддю, які отримували роксадустат, у популяції безпеки 69 (63,9%) пацієнтів, які отримували роксадустат, та 21 (58,3%) із 36 пацієнтів, які отримували епоетин альфа, мали принаймні одне НЯ. Тридцять два (22,2%) із 144 суб'єктів із нормальною відповіддю у популяції безпеки мали загалом 50 серйозних ПР (SAE), що виникли у зв'язку з лікуванням. З пацієнтів, які отримували роксадустат, 26 (24,1%) зазнали принаймні одного SAE. Єдиним типом SAE, яке, на думку дослідника, могло бути пов'язане з лікуванням роксадустатом, був гострий панкреатит, діагностований через 2 дні після того, як суб'єкт із нормальною відповіддю завершив 43 дні лікування. І представники спонсора, і незалежний комітет з оцінки та моніторингу даних визнали ці явища непов'язаними через потенційні альтернативні причини.

Також було встановлено, що суб'єкт мав рецидивуючий епізод через 28 місяців після останньої дози досліджуваних ЛЗ. З когорти нормальних відповідачів на епоетин, які отримували епоетин альфа, 6 (16,7%) зазнали принаймні одного епізоду SAE.

Чотири пацієнти, які отримували роксадустат, померли під час випробування: 3 із групи нормальних респондентів та 1 із групи гіпо-реактивних. Не було випадків летальних випадків у групах, які отримували епоетин альфа чи плацебо. Жодна із смертей не вважалася пов'язаною із лікуванням роксадустатом.

Пацієнти з нормальною відповіддю на епоетин

- У 6-тижневому діапазоні доз дослідження конверсії у гемодіалітичних пацієнтів, під час якого дози роксадустату в основному були фіксованими при переході зі стабільних доз епоетину альфа, спостерігалася дозова залежність для відповіді по гемоглобіну. Ефективність найнижчої дози роксадустату (1,0 мг/кг) була порівнянна з епоетином альфа з частотою відповіді по гемоглобіну 44% порівняно з 33%. У групах з дозами 1,5 мг/кг та 2,0 мг/кг роксадустат викликав середнє підвищення гемоглобіну на 0,9 та 0,7 г/дл, відповідно, від BL; це було пов'язано з частотою відповіді 78-80%; тобто, більш ніж удвічі, ніж у групі епоетину альфа.

- У 19-тижневій групі випробування, в якій дозволялося титрування дози, підтримання гемоглобіну було стійким у групах лікування роксадустатом (комбінована терапія) протягом 19-тижневого періоду. Необхідна доза роксадустату для підтримки гемоглобіну становила в основному від 0,7 мг/кг до 2,0 мг/кг у суб'єктів з нормальною відповіддю, проте, окремим пацієнтам були потрібні дози до 3,0 мг/кг TIW. Навпаки, рівні гемоглобіну в контрольній групі епоетину альфа, як свідчать одержані дані, поступово знижувалися з часом, незважаючи на постійні дози епоетину альфа, оскільки внутрішньовенне введення препаратів заліза не дозволялося.

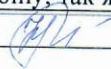
Виснаження запасів заліза та функціональний дефіцит заліза добре документовані у пацієнтів із ESRD, які перебувають на гемодіалізі. Більше 73% діалітичних пацієнтів отримують додаткову внутрішньовенну терапію залізом у США та деяких групах ЄС, що у багатьох випадках призвело до надфізіологічного рівня феритину. У цьому випробуванні, в якому було заборонено внутрішньовенне введення препаратів заліза, лікування роксадустатом призводило до підвищення рівнів сироваткового заліза наприкінці лікування порівняно з BL у групах 6-

22. Висновок (заключення)

- тижневого лікування, тоді як рівні сироваткового заліза знижувалися порівняно з BL у суб'єктів, які отримували епоетин альфа. Вміст гемоглобіну в ретикулоцитах краще підтримувався в об'єднаній групі, яка отримувала роксадустат, ніж у групі лікування епоетину альфа, що свідчить про те, що функціонального дефіциту заліза не виникає при лікуванні роксадустатом, що не супроводжується внутрішньовенним введенням заліза.
- Для суб'єктів, які отримували лікування протягом 19 тижнів, середній рівень корпускулярного об'єму (MCV) при лікуванні роксадустатом був трохи підвищений через 2 тижні і підтримувався під час випробування, тоді як середні рівні MCV для суб'єктів, які отримували епоетин альфа, знизилися порівняно з BL під час досліджуваного лікування. Це свідчить, що роксадустат може також лікувати залізодефіцитну анемію, збільшуючи доступність заліза в організмі людини.
- Сироватковий гепсидин, головний гормон, що регулює метаболізм заліза, оборотно пригнічувався під час прийому роксадустату під час лікування, але це не спостерігалось у групі компаратора епоетину альфа, зі статистично значущою різницею у зміні рівнів гепсидину від BL при порівнянні роксадустату 2 мг/кг порівняно з епоетином альфа.
- Рівень загального холестерину знизився протягом курсу лікування у суб'єктів, які отримували роксадустат, але не змінився у суб'єктів, які отримували епоетин альфа. Після припинення прийому роксадустату рівень загального холестерину повернувся до BL при подальшому спостереженні після лікування.
- Підвищення рівня тромбоцитів – це документально підтверджений нецільовий ефект ESA. У суб'єктів, які отримували лікування лише протягом 6 тижнів, різниця між середньою зміною рівнів тромбоцитів від BL порівняно з BL була статистично значущою на 36-й день і наближалася до значущості на 43-й день, при цьому у суб'єктів з лікуванням роксадустатом спостерігалось зменшення, а у суб'єктів епоетину альфа – збільшення. Суб'єкти, які отримували лікування протягом 19 тижнів, суттєво не відрізнялися за цим параметром за жодної з щотижневих оцінок.
- Відсоток суб'єктів з НЯ, розрахований з розбивкою для класів/систем/органів, був аналогічним для роксадустату та епоетину альфа. Відповідно до попередніх випробувань, небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту були найчастішими небажаними явищами у пацієнтів із роксадустатом.
- Частота SAE була низькою у всіх групах лікування, не було кореляції між частотою SAE та дозою роксадустату або досягнутими рівнями гемоглобіну у суб'єктів, які отримували роксадустат.
- Було непропорційно більше пацієнтів, які отримували роксадустат, з рівнем еритропоетину $BL \geq 260$ МО/тиждень ($10/66 = 15\%$) порівняно з компаратором епоетину альфа ($1/23 = 4\%$); однак комбіновані показники безпеки (смерть, інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинні SAE та тромбоемболізм) були чисельно нижчими у пацієнтів, які отримували роксадустат, порівняно з тими, хто отримував еритропоетин при порівнянні пацієнтів з BL епоетином альфа в дозі < 260 МО/кг/тиждень (8,9% у групі роксадустату проти 13,6% у групі порівняння епоетину альфа) та у пацієнтів з дозою BL епоетину альфа ≥ 260 МО/кг/тиждень (30% проти 100%, роксадустат проти епоетину альфа, відповідно).

	<p>• Очевидно, існує дозова залежність між дозою роксадустату, необхідною для підтримки гемоглобіну, та дозою епоетину альфа BL, тоді як діапазон варіабельності в дозі роксадустату, мабуть, був обмежений, ніж у епоетину альфа. Щоб не було змін Hb порівняно з BL, модель передбачає, що співвідношення доз епоетину альфа: доза роксадустату повинно бути приблизно від 17 до 33. Співвідношення, що використовувалося в випробуванні, становило від 29 до 35.</p> <p><i>Пацієнти зі зниженою відповіддю (гіпо-респондери)</i> Низька кількість учасників випробування, які брали участь у випробуванні, не дозволяє робити достовірні висновки про ефективність/ фармакодинаміку та безпеку роксадустату порівняно з епоетином альфа та плацебо у цій популяції пацієнтів з ESRD, які перебувають на підтримуючому гемодіалізі.</p> <p>Загальні висновки Дане випробування (фази 2) показує, що пацієнти з ESRD, що знаходяться на підтримуючому гемодіалізі, можуть бути безпечно та ефективно переведені з епоетину альфа на роксадустат, при цьому, в цій популяції пацієнтів роксадустат здатний підтримувати рівень гемоглобіну, так же, як епоетин альфа.</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 № 35

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, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування разової пероральної дози для оцінки фармакокінетики, а також безпеки та переносимості капсул FG-4592 у здорових китайських добровольців.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 жовтня 2010 року по 28 грудня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 Фактична: 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити фармакокінетичний (ФК) профіль роксадустату після разових доз роксадустату по 40, 100, 160 та 200 мг у вигляді капсул при прийомі здоровими китайськими добровольцями чоловічої та жіночої статі. Оцінити безпеку та переносимість роксадустату у здорових китайських добровольців чоловічої та жіночої статі, які отримували разові пероральні дози 40, 100, 160 та 200 мг роксадустату у вигляді капсул.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії		Роксадустат був представлений у вигляді таблеток по 20 та 50 мг для перорального прийому разових доз 40, 100, 160 та 200 мг у групах А, В, С та D відповідно.				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії		Плацебо (для відповідності капсулам), які зовні схожі на капсули роксадустату для перорального прийому разових доз 40, 100, 160 та 200 мг у когортах А, В, С та D відповідно.				
15. Супутня терапія		Супутня терапія не дозволялася, за винятком оральних контрацептивів, вітамінів та/або парацетамолу.				
16. Критерії оцінки ефективності		Фармакодинаміка Плазмовий еритропоетин (ЕРО): AUC_{0-48h} , R_{max} , t_{EPOmax} , $EPO_{baseline}$				
17. Критерії оцінки безпеки		Оцінка безпеки включала небажані явища та лабораторні відхилення, що оцінюються за ступенем тяжкості відповідно до версії 4 шкали оцінки токсичності СТСАЕ.				
18. Статистичні методи		Дані щодо ФК та безпеки були узагальнені описовою статистикою.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Доза (мг)	0	40	100	160	200
	Всього	8	8	8	8	8
	Чоловіки	5 (62,5%)	4 (50,0%)	6 (75,0%)	7 (87,5%)	8 (100%)
	Жінки	3 (37,5%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	0
	Середній вік (SD)	24,5 (4,8)	24,5 (4,8)	23,6 (4,7)	25,9 (5,7)	26,8 (5,0)
Монголоїдна раса	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	
20. Результати ефективності		<p>Результати ФК (для плазми): роксадустат швидко всмоктувався і його концентрація в плазмі досягала максимуму протягом 1-4 годин після введення в кожній групі доз. Пікова концентрація в плазмі (C_{max}) зростала разом із збільшенням експозиції роксадустату (AUC). Оскільки виведення роксадустату відповідає напів-логарифмічній залежності «концентрація-час», воно може підпадати під модель виведення, що складається з кількох компонентів.</p> <p>Результати ФК (для сечі): після разового перорального прийому 40 мг, 100 мг, 160 мг та 200 мг середні кумулятивні швидкості екскреції роксадустату із сечею протягом 48 годин у кожній дозовій групі склали 6,22%, 5,26%, 5,14 та 5,39% відповідно. Швидкість виведення для групи, яка отримувала дозу 40 мг, була дещо вищою, ніж у групах, яка отримували інші дози. Середні сукупні показники екскреції із сечею у кожній групі були аналогічні показникам, отриманим у клінічних випробуваннях за межами Китаю.</p> <p>Плазмовий еритропоетин (ЕРО) використовувався як первинний показник для оцінки фармакодинаміки у цьому випробуванні. Концентрації ЕРО у плазмі в моменти часу до (початковий рівень) та протягом 48 годин після введення ЛЗ у суб'єктів у чотирьох дозових групах для оцінки фармакодинамічної відповіді на роксадустат. Дозування роксадустату призводило до дозозалежного збільшення концентрації ЕРО в плазмі, у той час як ЕРО в плазмі у суб'єктів плацебо залишалося на початковому рівні (від 6,55 до 27,8 мМО/мл) і представлялося у певному часовому циклі, тобто пікове значення досягалося кожні 24 години.</p>				

21. Результати безпеки	<p>Разова пероральна доза 40 мг, 100 мг, 160 мг або 200 мг роксадустату або плацебо (у формі капсул) була безпечною та добре переносимою для 40 суб'єктів, включених у випробування. У чотирьох групах дозування роксадустату майже в однієї третини досліджуваних спостерігалися пов'язані з лікуванням випадки ПР, що призвели до припинення терапії (TEAE), частота яких не збільшувалася зі збільшенням дози. Усі НЯ/ПР були легкими або І ступеня (за шкалою СТСАЕ). За винятком випадку виразки в ротовій порожнині в одного суб'єкта, стан якого покращився після супутнього прийому ЛЗ, всі TEAE були куповані самостійно.</p> <p>Що стосується SOC, найчастішими НЯ були «захворювання нервової системи» та «різні захворювання, пов'язані з обстеженням», тоді як інші виникали лише один раз.</p> <p>У лабораторних показниках немає інших параметрів, що показують якісь аналогічні тенденції, за винятком тимчасового зменшення/ збільшення кількості лейкоцитів або зменшення кількості гранулоцитів у кількох суб'єктів, які отримували роксадустат. За винятком одного випадку легкої аритмії передсердно-шлуночкового вузла, не було інших аномальних даних або змін ЕКГ, показників життєдіяльності чи фізичного обстеження, які були визнані дослідником клінічно значущими.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У здорових дорослих китайських добровольців, яким давали пероральну разову дозу 40 мг, 100 мг, 160 мг або 200 мг (у формі капсул), роксадустат швидко всмоктувався; час досягнення максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі (t_{max}) становив від 1 до 4 годин після прийому дози, а показник $t_{1/2}$ становив від 7 до 9 годин. Лише невелика група введеного роксадустату виводилася із сечею у вигляді незмінного лікарського засобу, а кумулятивна фракція виведення за 48 годин становила близько 5%.</p> <p>Для AUC, але не C_{max} роксадустату, була встановлена пропорційність дозі в діапазоні доз від 40 мг до 200 мг, коли дозування не було калібровано за масою тіла. Однак у діапазоні доз від 40 мг до 160 мг, показники як AUC, так і C_{max} роксадустату були практично пропорційні дозі. Видимий об'єм розподілу, швидкість кліренсу та період напіввиведення не залежали від дози.</p> <p>Після калібрування за масою тіла учасників, показники AUC та C_{max} роксадустату були пропорційно пов'язані з дозою в діапазоні доз від 0,636 до 2,817 мг/кг.</p> <p>Рівні циркулюючого ЕРО збільшуються після перорального прийому роксадустату з відстроеною відповіддю [$t_{max}(EPO) > t_{max}(roxadustat)$] при різних рівнях доз. Інтервали між t_{max} (ЕРО) та t_{max} (роксадустат) були відносно постійними та становили від 6 до 8 годин.</p> <p>Вплив ЕРО збільшувався з дозою роксадустату, та амплітуда цього збільшення була більшою, ніж пропорційна дозі. У групах з дозою 40 мг і дозою 100 мг вплив ЕРО, досягнутий за допомогою роксадустату, був значимою мірою еквівалентний впливу ЕРО, досягнутий після підшкірної ін'єкції доступного в даний час ESA у рекомендованій дозі.</p> <p>Після калібрування (корекції) за масою тіла учасників, параметри ФК та ФД у здорових китайських суб'єктів у цьому випробуванні суттєво не відрізнялися від результатів, отриманих в аналогічних випробуваннях, проведених за межами Китаю, що вказує на відсутність етнічних відмінностей.</p> <p>У цьому випробуванні капсули роксадустату, що приймалися перорально в разовій пероральній дозі від 40 до 200 мг, були безпечними та добре переносилися, та не було виявлено жодних ознак ризику цереброваскулярних захворювань або тромбозу.</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 № 36

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 bulk 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, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування для оцінки фармакокінетики, а також безпеки та переносимості капсул FG-4592, пероральна доза 3 рази на тиждень протягом 2 тижнів у здорових китайських добровольців, FGCL-4592 -044
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 4 січня 2011 року по 19 квітня 2011 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 45 Фактична: 45
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> оцінити фармакокінетичні показники капсул FG-4592 40 мг, 160 мг та 200 мг, що вводяться у стабільному стані. <u>Вторинні цілі:</u> оцінка безпеки та переносимості капсул FG-4592 40 мг, 160 мг та 200 мг перорально 3 рази на тиждень протягом 2 тижнів.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване підвищення дози.
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат: три групи зростаючих доз по 40, 160 та 200 мг (групи А, В та С відповідно) тричі на тиждень (TIW).																																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Капсули плацебо, схожі на капсули FG-4592 на вигляд.																																		
15. Супутня терапія	Причини використання супутніх лікарських засобів або лікування, які були дозволені, обмежені або заборонені у випробуванні, були зазначені у протоколі випробування. Дослідник може призначити випробуванім інші необхідні ЛЗ з урахуванням їхнього стану здоров'я для забезпечення безпеки. Усі супутні ЛЗ реєструвалися у Формі історії хвороби.																																		
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: концентрація еритропоєтину (EPO) у плазмі.																																		
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала небажані явища та лабораторні відхилення, що оцінюються за ступенем тяжкості відповідно до Загальних умов термінології для небажаних явищ (CTCAE), версія 4 шкали оцінки токсичності.																																		
18. Статистичні методи	<u>Безпека</u> Таблиця частот використовувалася для опису небажаних явищ (НЯ/ПР), а також частоти і лабораторних відхилень. НЯ, тяжкість та причинно-наслідковий зв'язок відхилень лабораторних показників були зведені до таблиці. Статистичний опис використовувався для узагальнення аномальних лабораторних даних, електрокардіограми (ЕКГ) /12 відведень/ та показників життєдіяльності кожної групи під час кожного відвідування; безперервні змінні описувалися N (кількістю випадків), середнім значенням, стандартним відхиленням, мінімумом і максимумом, а категоріальні змінні описувалися частотою та відсотком. Вага, температура тіла, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та ЕКГ /12 відведень/ були описані статистично, та були зроблені порівняння відмінностей між вихідним рівнем та рівнем після лікування.																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <tr> <td>Всього</td> <td colspan="3">45</td> </tr> <tr> <td>Доза</td> <td>40 мг</td> <td>160 мг</td> <td>200 мг</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>7 (53,8%)</td> <td>13 (100%)</td> <td>13 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>6 (46,2%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>26,0 (5,9)</td> <td>26,4 (4,8)</td> <td>30,0 (6,4)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>13 (100%)</td> <td>13 (100%)</td> <td>13 (100%)</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td colspan="2"><u>Плацебо</u></td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>4 (66,7%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>2 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>27,5 (4,3%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>6 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	45			Доза	40 мг	160 мг	200 мг	Чоловіки	7 (53,8%)	13 (100%)	13 (100%)	Жінки	6 (46,2%)	0	0	Середній вік (SD)	26,0 (5,9)	26,4 (4,8)	30,0 (6,4)	Монголоїдна раса	13 (100%)	13 (100%)	13 (100%)	<u>Плацебо</u>		Чоловіки	4 (66,7%)	Жінки	2 (33,3%)	Середній вік (SD)	27,5 (4,3%)	Монголоїдна раса	6 (100%)
Всього	45																																		
Доза	40 мг	160 мг	200 мг																																
Чоловіки	7 (53,8%)	13 (100%)	13 (100%)																																
Жінки	6 (46,2%)	0	0																																
Середній вік (SD)	26,0 (5,9)	26,4 (4,8)	30,0 (6,4)																																
Монголоїдна раса	13 (100%)	13 (100%)	13 (100%)																																
<u>Плацебо</u>																																			
Чоловіки	4 (66,7%)																																		
Жінки	2 (33,3%)																																		
Середній вік (SD)	27,5 (4,3%)																																		
Монголоїдна раса	6 (100%)																																		
20. Результати ефективності	Фармакодинамічні результати: Реакція EPO, викликана FG-4592, у кожній дозовій групі після перорального прийому препарату тричі на тиждень протягом двох тижнів зменшувалася порівняно з реакцією після першого введення. Середнє значення (SD) EPO R _{max} та AUC _{0-48h} у кожній дозовій групі було наступним: плацебо: 19,2 (6,64) мМО/мл та 685 мМО/мл,																																		

	685 (258,98) год • мМО/мл; роксадустат по 40 мг: 44,7 (28,28) мМО/мл, 936 (388,21) год • мМО/мл; роксадустат по 160 мг: 581 (261,68) мМО/мл, 7600 (3408,49) год • мМО/мл; роксадустат по 200 мг: 850 (567,1) мМО/мл та 11600 (7224,08) год • мМО/мл.
21. Результати безпеки	<p>У кожній дозовій групі капсул FG-4592 майже дві третини суб'єктів зазнали побічних ефектів. Частота виникнення небажаних явищ у групах із середньою та високою дозою (тобто у групі 160 мг та групі 200 мг) була трохи вищою, ніж у групі з низькою дозою (у групі 40 мг). Загальна частота небажаних явищ у групах лікування FG-4592 була вищою, ніж у групі плацебо. Всі побічні ефекти були легкими або помірними або 1-2 ступеня (CTCAE).</p> <p>За винятком передчасного скорочення шлуночків у 1 пацієнта, яке зберігалось без ремісії, але залишалось стабільним, усі небажані явища були куповані самостійно.</p> <p>Жодні події не вимагали супутньої медикаментозної терапії.</p> <p>За класом систем/органів найчастішим класом небажаних явищ були «захворювання нервової системи», за якими слідували шлунково-кишкові розлади, інвазії, інфекції та нездужання. Побічні ефекти, що виникають у більш ніж 1 суб'єкта, включали запаморочення, біль у животі, назофарингіт, стомлюваність та підвищення білірубину.</p> <p>У п'яти суб'єктів було незначне підвищення гемобілірубину (за винятком одного суб'єкта з незначним підвищенням АСТ та АЛТ, у інших не було інших порушень функції печінки), та у одного суб'єкта було зниження кількості гранулоцитів. Після разового та багаторазового прийому у групі 160 та 200 мг у випробуванні було відзначено тимчасове/минуше збільшення ЧСС, але все ще в межах норми. Жодних інших клінічно значущих відхилень чи варіацій лабораторних показників виявлено не було. За винятком легкого, безсимптомного та стабільного передчасного скорочення шлуночків у 1 суб'єкта, не було виявлено жодних відхилень чи змін на ЕКГ, показників життєдіяльності чи лабораторних випробувань, оцінених дослідником як клінічно значущі.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Після перорального прийому капсул FG-4592 40 мг, 160 мг або 200 мг у здорових дорослих китайських добровольців (режим дозування TIW) протягом двох тижнів, не було виявлено значимого накопичення C_{max} або AUC_{0-t} FG-4592. Не було виявлено значних відмінностей у фармакокінетичних параметрах, таких як T_{max}, CL/F та $t_{1/2}$ після першої та останньої дози. 2. В діапазоні доз від 40 мг до 200 мг як C_{max}, так і AUC_{0-t} FG-4592 після введення першої дози та введення ЛЗ TIW протягом двох тижнів були пропорційно пов'язані з дозою, у той час як VzF, CL/F та $t_{1/2}$ – ні. 3. Після введення першої дози та введення лікарського засобу TIW протягом двох тижнів рівні ЕРО в циркуляції значимо збільшилися, причому це збільшення позитивно залежало від FG-4592. Варіації ЕРО серед суб'єктів в одній і тій же групі доз сильно відрізнялися. Крім того, після прийому ЛЗ протягом двох тижнів підвищення рівнів впливу ЕРО у більшості пацієнтів було значимо меншим, ніж після першої дози. 4. При оцінці результатів, скоригованих за масою тіла, розподіл даних C_{max} та AUC_{0-t} у здорових китайських суб'єктів значимо перекривався з результатами аналогічного випробування у країнах,

	<p>що вказує на відсутність значних расових відмінностей на рівні впливу FG-4592.</p> <p>5. Показники впливу по <i>EPO</i> (R_{\max} та AUC_{0-48h}) – відрізнялися, але рівень гемоглобіну в кожній групі FG-4592 не демонстрував відповідно різкого збільшення.</p> <p>6. Розподіл рівнів впливу по <i>EPO</i> у китайських суб'єктів значимо збігався з результатами випробувань з аналогічним дозуванням у європеїдної раси, що вказує на відсутність суттєвих расових відмінностей у відповіді <i>EPO</i> між двома расами.</p> <p>7. Безпека та переносимість перорального прийому капсул FG-4592 від 40 мг до 200 мг три рази на добу (TIW) протягом двох тижнів були сприятливими у суб'єктів, включених до цього випробування. НЯ частіше зустрічалися у суб'єктів, які отримували FG-4592, ніж у суб'єктів, які отримували плацебо. На відміну від групи плацебо, у кожній групі FG-4592 спостерігалось тимчасове прискорення серцевих скорочень через 8-12 годин після першої та останньої дози; швидкість прискорення збільшувалась із вищими дозами.</p>
--	---

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

188

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 № 37

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 2, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, послідовне групове випробування для дослідження безпеки та ефективності (залежно від дозування) FG-4592 у недіалізних пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) з анемією, FGCL-4592-047
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 5 вересня 2011 року по 21 січня 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 90 Фактична: 91
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Оцінити ефективність FG-4592 у корекції анемії у пацієнтів із ХХН. <u>Вторинні цілі:</u> Оцінити безпеку та переносимість FG-4592 у пацієнтів з ХХН.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатоцентрове багатодозове плацебо-контрольоване випробування.
12. Основні критерії включення	До цього випробування були включені китайські суб'єкти чоловічої та жіночої статі, які відповідали наведеним нижче критеріям: 1. Вік від 18 до 75 років.

	<p>2. Хронічна хвороба нирок з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 15 та < 60 мл/хв/1,73 м², оцінка за шкалою скороченої 4-змінної модифікації при захворюванні нирок (MDRD) (KDOQI <i>Chronic Kidney Disease Stage 3</i> або 4), не отримували діаліз, швидкість клубочкової фільтрації від 10 до 15 мл/хв/1,73 м², включення було прийнятним за попереднього схвалення медичного спостерігача від спонсора випробування.</p> <p>3. Середній гемоглобін (Hb) під час скринінгу $< 10,0$ г/дл.</p> <p>4. Результати лабораторних випробувань були в межах заздалегідь заданих значень.</p> <p>5. Маса тіла: від 40 до 100 кг включно.</p> <p>6. Індекс маси тіла: від 16 до 38 кг/м² включно.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат: капсули по 20 та 50 мг перорально тричі на тиждень (TIW) протягом 8 тижнів. Всього 30 суб'єктів рандомізовано в когорту 1, та 30 суб'єктів рандомізовано в когорту 2.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо: капсули 20 мг та 50 мг перорально, тричі на тиждень (TIW) протягом 8 тижнів. 30 суб'єктів, рандомізованих до групи плацебо (15 суб'єктів плацебо на кожному рівні дози).
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені: За 12 тижнів до першого дня та до кінця лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Переливання крові • Стимулюючі еритропоез засоби (ESA) (якщо рандомізовані до групи лікування FG-4592) • Андрогени • Терапія дефероксаміном, деферипроном або деферасироксом • Імуносупресивна терапія • Стероїди <p>Від підписання інформованої згоди до закінчення випробування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Внутрішньовенне введення препаратів заліза (допускається пероральний прийом препаратів заліза) • Регулярне використання ацетамінофену (парацетамолу) $>2,0$ г/день або >500 мг на дозу, повторювану кожні 6 годин • Дапсон • Будь-які інші досліджувані ЛЗ чи види терапії.


<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинна кінцева точка</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Максимальна зміна рівня гемоглобіну на 9 тижні від вихідного рівня. <p><u>Вторинні кінцеві точки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Максимальна зміна рівня гемоглобіну від вихідного рівня протягом 1-5 тижнів і 6-9 тижнів. Частка суб'єктів, що відповіли на лікування по рівню гемоглобіну (з підвищенням гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем $\geq 1,0$ г/дл), тобто з підвищенням показників гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем $\geq 1,0$ г/дл до 5, 6, 7, 8 та 9 тижнів. Частка суб'єктів, що досягли цільового рівня гемоглобіну (тобто ≥ 11 г/дл) до 5, 6, 7, 8 та 9 тижнів. Частка суб'єктів, що відповіли на лікування по рівню гемоглобіну (з підвищенням рівня гемоглобіну $\geq 1,0$ г/дл порівняно з вихідним рівнем) та досягли цільового рівня гемоглобіну (гемоглобін ≥ 11 г/дл) до 9 тижня. Середній час відповіді по Нь. Число (%) суб'єктів зі значеннями Нь у межах цільового рівня Нь (11,0-13,0 г/дл) на 5, 6, 7, 8 та 9 тижнях. Середнє значення Нь на 5, 6, 7, 8 та 9 тижнях. У період лікування: <ul style="list-style-type: none"> Частка суб'єктів, яким потрібне екстрене лікування (терапія порятунку) за допомогою переливання еритроцитарної маси (RBC) або ESA. Частка пацієнтів, які потребують внутрішньовенного введення препаратів заліза. Частка пацієнтів, яким потрібна флеботомія. Частка суб'єктів, які вважають, що лікування є неефективним через необхідність проведення рятувальної терапії з використанням ESA, переливання еритроцитарної маси або внутрішньовенного введення препаратів заліза. Частка пацієнтів, виключених із випробування через недостатню ефективність.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><u>Кінцеві точки безпеки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Число (%) суб'єктів з небажаними явищами, серйозними небажаними явищами, серцево-судинними небажаними явищами та з клінічно значущими змінами лабораторних показників порівняно з даними початкового спостереженнями. Зміни основних показників життєво важливих функцій, результатів фізичного обстеження та електрокардіограми (ЕКГ), а також клінічних лабораторних показників.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Первинний аналіз ефективності</u> Первинний аналіз ефективності буде заснований на популяції по призначеному лікуванню (ITT). Підхід з перенесенням останнього спостереження (LOCF) буде використовуватися для застосування недостатніх показників після лікування. Первинною кінцевою точкою ефективності є максимальна зміна гемоглобіну (не через переливання еритроцитів або внутрішньовенне введення препаратів заліза під час лікування) до 9 тижня від початкового рівня. Первинна кінцева точка ефективності буде проаналізована з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA) з лікуванням як фактора і вихідного рівня гемоглобіну як коваріати. Непараметричний еквівалентний тест також може бути виконаний, якщо це вважатиметься доцільним, на основі розподілу даних.</p> <p><u>Вторинний аналіз ефективності</u> Максимальна зміна рівня гемоглобіну від вихідного рівня протягом тижнів з 1 по 5 і з 6 по 9 тижні буде аналізуватися з використанням моделі ANCOVA з лікуванням фактора і вихідного рівня гемоглобіну як коваріати. Частка суб'єктів, що відповідають різним критеріям, зазначеним у протоколі як вторинні кінцеві точки, буде проаналізована з використанням відповідного критерію Хі-квадрат. Середній час реакції на гемоглобін оцінюватиметься з використанням методу обмеження продукту. Коригування для множинних порівнянь проводитися не будуть.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u> Аналіз безпеки ґрунтувався на популяції безпеки. Небажані явища (НЯ), лабораторні дослідження, показники життєво важливих функцій, ЕКГ, загальне обстеження лікарем та дані про частоту серцевих скорочень були описово підсумововані та/або перераховані для аналізу. Відхилення від вихідних значень було розраховано для вибраних параметрів лабораторних тестів, показників життєдіяльності та параметрів ЕКГ. Також можуть бути побудовані таблиці змінних.</p>		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>		<p><u>FG-4592</u></p>	<p><u>Плацебо</u></p>
	<p>Всього</p> <p>Чоловіки</p> <p>Жінки</p> <p>Середній вік (SD)</p> <p>Монголоїдна раса</p>	<p>61</p> <p>18 (29,5%)</p> <p>43 (70,5%)</p> <p>48,9 (13,9)</p> <p>61 (100%)</p>	<p>30</p> <p>8 (26,7%)</p> <p>22 (73,3%)</p> <p>51,4 (11,9)</p> <p>30 (100%)</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У когорті 1 максимальна зміна рівня гемоглобіну порівняно з вихідним показником становить 1,82 г/дл, тоді як у когорті 2 вона досягла 2,59 г/дл. Обидві групи показали значимо більшу зміну рівня гемоглобіну, ніж у групі плацебо.</p> <p>У когорті 1 максимальна зміна рівня гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем протягом тижнів 1-5 становила 1,18 г/дл, та збільшилася до 1,72 г/дл протягом тижнів 6-9. У когорті 2 було аналогічне спостереження (1,85 проти 2,56 г/дл).</p> <p>Частка суб'єктів ІТТ з підвищенням рівня Hb на 1 г/дл (або відповідь Hb) або більше: у 1-й когорті 56,7% суб'єктів досягли підвищення Hb ≥ 1 г/дл на 5-му тижні. На 9-му тижні 80% пацієнтів мали належну відповідь по Hb. У когорті 2 у 80,6% суб'єктів була відповідь по Hb на 5-му тижні та 87,1% на 9-му тижні. У групі плацебо лише 23,3% суб'єктів мали відповідь по Hb. Була клінічно значуща різниця між групою FG-4592 та групою плацебо. Серед суб'єктів, які завершили 8-тижневий курс лікування досліджуваними препаратами (популяційний аналіз <i>Completers</i>), частка суб'єктів з відповіддю по гемоглобіну становила 88,5% у 1-й когорті, 93,1% у 2-й когорті та 25,9% у групі плацебо.</p> <p>Частка суб'єктів з гемоглобіном 11 г/дл або вище: в 1-й когорті до 9-го тижня 50% суб'єктів досягли цільового показника, а в 2-й когорті лише близько 71% суб'єктів досягли цільового показника на 9-му тижні. Для обох когорт частка суб'єктів з Hb ≥ 11 г/дл мала значну статистичну різницю порівняно із групою плацебо (тільки 6,7%).</p> <p>Кількість суб'єктів, що відповідали на рівень гемоглобіну (збільшення гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем ≥ 1 г/дл) і досягли цільового рівня гемоглобіну (гемоглобін ≥ 11 г/дл), була такою самою, як кількість (%) суб'єктів, що досягли цільового рівня гемоглобіну (гемоглобін ≥ 11 г/дл). Більшість (86,5%) суб'єктів, що досягли цільового рівня гемоглобіну (гемоглобін ≥ 11 г/дл), також мали значення гемоглобіну в діапазоні 11-13 г/дл.</p> <p>Середній показник часу до відповіді по гемоглобіну в 1-й когорті становить приблизно 4 тижня, а в 2-й когорті - приблизно 2 тижня. Це узгоджується з попередніми даними. 56,7% суб'єктів у 1-й когорті та 80,6% у 2-й когорті досягають відповіді Hb на 5-му тижні.</p> <p>Двом суб'єктам була потрібна рятувальна терапія; вони були учасниками 1-й когорти (3,3%) та учасниками групи плацебо (3,3%).</p> <p>Очевидно, що у більшій кількості суб'єктів у в 2-й когорті був надмірний еритропоез порівняно з такими у іншій когорті та групі плацебо. Не було суб'єктів, що потребували лікувальної флеботомії.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Відсоток виникнення небажаних явищ, що пов'язані з лікуванням (TEAE) у групі FG-4592 (36 суб'єктів, 59%) був майже таким самим, як і у групі плацебо (19 суб'єктів, 63,3%). Тенденції збільшення частоти пов'язаних з лікуванням TEAE при збільшенні дози FG-4592 не спостерігалось. У зазначених TEAE лише 8 суб'єктів мали пов'язані з лікуванням TEAE, 6 (9,8%) групи FG-4592 і 2 (6,7%) групи плацебо. Ці вказані зареєстровані події були переважно шлунково-кишковим дискомфортом і запамороченням. Більшість зазначених НЯ/ПР були від легкого до помірного ступеню. Було всього 4 випадків НЯ 3-го ступеня, які спостерігалися у 2 (3,3%) суб'єктів у групі FG-4592 та у 2 (6,7%) суб'єктів у групі плацебо.</p>

	<p>Відсоток суб'єктів, що вибули через ТЕАЕ, був однаковим між суб'єктами, рандомізованими до групи FG-4592, та суб'єктами, рандомізованими до групи плацебо. Два суб'єкти в 1-й когорті вибули з випробування (інфекція сечовивідних шляхів, загострення ХХН) та один у групі плацебо (анемія).</p> <p>Дванадцять суб'єктів повідомили про серйозні НЯ: 8 (13,1%) у групі FG-4592 та 4 (13,3%) у групі плацебо. Більшість серйозних НЯ були хронічною нирковою недостатністю, яка часто зустрічається у пацієнтів з ХХН [стадії] 3-4 через прогресування захворювання. Жоден із зазначених випадків серйозних НЯ не був пов'язаний з досліджуваним препаратом. У цьому випробуванні не повідомлялося про летальні наслідки.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>FG-4592 може ефективно лікувати анемію ХХН у пацієнтів, які не перебувають на діалізі, з належним профілем безпеки в обох групах дозування FG-4592. У когорті з високими дозами (2) було більше суб'єктів, які потребували зниження дози, також спостерігалось швидке підвищення рівнів гемоглобіну. Це показує, що доза 2-ої когорти була занадто високою. При лікуванні анемії з ХХН у хворих, які не перебувають на діалізі, пацієнти можуть не потребувати додаткового препаратів заліза внутрішньовенно. Крім того, FG-4592 може забезпечити додаткову перевагу – зниження рівня ліпідів у сироватці крові. Загалом, за допомогою FG-4592 можливо з належною безпекою та ефективно лікувати анемію у пацієнтів з ХХН, які не перебувають на діалізі.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.В.
(П. І. Б.)

104

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 № 38

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 2, рандомізоване, відкрите випробування активного компаратора порівняння (епоетин альфа), безпеки та ефективності FG-4592 у суб'єктів з термінальною стадією ниркової недостатності, які отримують підтримуючий гемодіаліз (HD), FGCL-4592-048
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	З 18 липня 2011 року по 11 січня 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 84 Фактична: 87 (основне дослідження), 9 (дослідження ФК)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: • Оцінити вимоги до дозування FG-4592 для підтримки цільового рівня гемоглобіну (Hb) у суб'єктів з термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD) на підтримуючому HD, які одержують лікування епоетином альфа. Вторинні цілі: • Оцінити безпеку та переносимість FG-4592 у суб'єктів з ESRD на підтримуючому HD.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, багатодозове, багатодозове.

12. Основні критерії включення	<p>До цього випробування були включені китайські суб'єкти чоловічої та жіночої статі, які відповідали наведеним нижче критеріям:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Вік від 18 до 75 років. 2. Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD), які отримують підтримуючий гемодіаліз TIW протягом ≥ 4 місяців. 3. Значення гемоглобіну за 4 скринінгові візити та середнє значення Hb повинно бути між 9,0 і 12,0 г/дл (включно), а різниця між ними має бути $\leq 1,5$ г/дл; дозволено лише один виняток для значень Hb за 4 скринінгові візити. 4. Стабільні дози внутрішньовенного чи підшкірного введення епоетину альфа. 5. Результати лабораторних досліджень – в межах заздалегідь заданих значень. 6. Маса тіла: від 40 до 100 кг (натщерце) включно. 7. Індекс маси тіла (ІМТ): від 16 до 38 кг/м² включно. 8. Суб'єкти HD: доступ до судин для діалізу через нативну (неушкоджену) артеріовенозну фістулу або синтетичний трансплантат (не через катетер).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат: капсули 20 мг та 50 мг перорально тричі на день (TIW) протягом 6 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ін'єкція епоетину альфа (внутрішньовенна або підшкірна), 3000 МО для центру №1 («Лі Сюе Бао») та 3000 МО та 10000 МО для центру №2 («Ю Бі Ао») протягом 6 тижнів.
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія була дозволена, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені:</p> <p>Без схвалення лікаря-дослідника заборонені такі ЛЗ: За 12 тижнів до першого дня та до кінця лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> • Переливання еритроцитарної маси • Стимулюючі еритропоез засоби (ESA) (якщо пацієнта було рандомізовано до групи лікування FG-4592) • Андрогени • Терапія дефероксаміном, деферипроном або деферасироксом <p>З моменту підписання інформованої згоди до закінчення дослідження: внутрішньовенне введення препаратів заліза (допускається пероральний прийом препаратів заліза).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Традиційна китайська медицина (ТКМ) • Ацетамінофен (парацетамол) > 2,0 г/день або > 500 мг на дозу, повторювану кожні 6 годин. • Дапсон • Будь-які інші досліджувані ЛЗ чи види лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Число (%) суб'єктів з успішною конверсією (переведенням на прийом доз досліджуваного ЛЗ), у яких рівень Hb підтримувався на рівні не нижче 0,5 г/дл нижче за їхнє середнє вихідне значення протягом тижнів 6 та 7. <p><u>Вторинні кінцеві точки</u></p>


	<ul style="list-style-type: none"> • Число (%) суб'єктів, рівень гемоглобіну яких становив від 9,0 до 13,0 г/дл на 3, 4, 5, 6 та 7 тижнях. • Число (%) суб'єктів, у яких рівні Hb на 3, 4, 5, 6 та 7 тижнях були \geq їх вихідного рівня. • Число (%) суб'єктів з успішною конверсією, у яких рівні Hb підтримувалися на рівні не нижче 0,5 г/дл нижче їхнього середнього вихідного значення на 3, 4 та 5 тижнях. • Середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем (не через переливання еритроцитарної маси (RBC), лікування препаратом, що стимулює еритропоез (ESA), забороненого протоколом, або внутрішньовенного введення препаратів заліза протягом періоду дозування) на 3, 4, 5, 6 та 7 тижнях. • Кількість (%) суб'єктів, яким потрібне переливання еритроцитів на 3, 4, 5, 6 та 7 тижні. • Число (%) суб'єктів, яким потрібне зниження дози через надмірний еритропоез. • Число (%) суб'єктів, яким потрібне збільшення дози внаслідок загострення анемії. • Число (%) суб'єктів, які потребують рятувальної терапії.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Число (%) суб'єктів з небажаними явищами (НЯ) та з клінічно значущими змінами лабораторних показників порівняно з вихідними спостереженнями.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміни основних показників життєво важливих функцій, результатів фізичного обстеження та електрокардіограми (ЕКГ), а також клінічних лабораторних показників.
18. Статистичні методи	<p><u>Первинний аналіз ефективності</u></p> <p>Первинний аналіз ефективності ґрунтувався на популяції, придатній з метою оцінки ефективності. Первинний параметр ефективності було визначено як кількість (%) суб'єктів з успішним перетворенням дози, у яких рівні Hb підтримувалися не нижче, ніж на 0,5 г/дл нижче за їхнє середнє вихідне значення протягом 6 і 7 тижнів, та було підсумовано з використанням довірчого інтервалу наближення межі Клоппера-Пірсона. Базові рівні еритропоетину (EPO) на тиждень мали бути стратифіковані, та порівняння лікування проводилося за допомогою тесту Кохрана-Мантеля-Ганселя.</p> <p><u>Вторинний аналіз ефективності</u></p> <p>Кількість (%) суб'єктів, які відповідають різним критеріям, зазначеним у протоколі як вторинні кінцеві точки, також мало бути підсумовано. 95% довірчий інтервал (ДІ) для швидкості відповіді мав бути сумований з використанням підходу довірчого інтервалу з межами Клоппера-Пірсона. [Sic] вихідні рівні EPO на тиждень мали бути стратифіковані, та порівняння лікування проводилося за допомогою тесту Кохрана-Мантеля-Ганселя.</p> <p>Середня зміна від початкового рівня Hb на 3, 4, 5, 6 і 7 тижні мала бути проаналізована з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA) з лікуванням як фактору і вихідного рівня Hb та базовою дозою епоетину альфа на тиждень як каваріат.</p> <p>Жодних коригувань для множинних порівнянь не проводилося.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Аналіз безпеки повинен був засновуватись на групі безпеки.</p>

	<p>НЯ, лабораторні показники, показники життєдіяльності, ЕКГ, результати обстеження лікарем, а також дані про артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень в амбулаторних умовах були описово підсумовані та/або перераховані. Відхилення від вихідних значень можуть бути розраховані для вибраних показників життєдіяльності та параметрів ЕКГ. Можуть бути побудовані таблиці змінних.</p>																		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><u>FG-4592</u></th> <th style="text-align: center;"><u>EPO</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Всього</td> <td style="text-align: center;">74</td> <td style="text-align: center;">22</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td style="text-align: center;">45 (60,8%)</td> <td style="text-align: center;">13 (59,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td style="text-align: center;">29 (39,2%)</td> <td style="text-align: center;">9 (40,9%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td style="text-align: center;">50,0 (12,6)</td> <td style="text-align: center;">53,8 (10,0)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td style="text-align: center;">74 (100%)</td> <td style="text-align: center;">22 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>		<u>FG-4592</u>	<u>EPO</u>	Всього	74	22	Чоловіки	45 (60,8%)	13 (59,1%)	Жінки	29 (39,2%)	9 (40,9%)	Середній вік (SD)	50,0 (12,6)	53,8 (10,0)	Монголоїдна раса	74 (100%)	22 (100%)
	<u>FG-4592</u>	<u>EPO</u>																	
Всього	74	22																	
Чоловіки	45 (60,8%)	13 (59,1%)																	
Жінки	29 (39,2%)	9 (40,9%)																	
Середній вік (SD)	50,0 (12,6)	53,8 (10,0)																	
Монголоїдна раса	74 (100%)	22 (100%)																	
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Первинна ефективність</u></p> <p>У 1-й когорті (низька доза) близько 60-70% суб'єктів досягли первинної кінцевої точки на 6-му та 7-му тижнях, що було аналогічно групі EPO (близько 50-60%). У 2-й когорті (середня доза) близько 90% суб'єктів досягли первинної кінцевої точки, тоді як у 3-й когорті (висока доза) вона становила 100%. Когорти із середньою та високою дозою FG-4592 показали значимо вищий, ніж група EPO, відсоток суб'єктів, що зберігають середні вихідні значення як на 6-му, так і на 7-му тижнях. Діапазон груп EPO від 1,18 до 1,95 з 95% відповідними ДІ для відношення від 0,71 до 2,91. В цілому після 5-6 тижнів лікування FG-4592 частота відповіді успішної конверсії лікування може становити від 106% до 248% від відповіді на лікування EPO з ймовірністю 95%.</p> <p><u>Вторинна ефективність</u></p> <p>Число (%) суб'єктів, у яких рівні Hb були між 9,0 та 13,0 г/дл на 3, 4, 5, 6 та 7 тижнях: не було значних відмінностей між групами лікування. У 1-й когорті та групі EPO він досягав 90% майже за весь період лікування. Показник трохи знизився на 4-7 тижні у 2-й когорті (близько 70-80%) та на 7 тижні у 3-й когорті. Це в основному пов'язано з тим, що у деяких пацієнтів рівень гемоглобіну вищий за 13 г/дл.</p> <p>Число (%) суб'єктів, у яких рівні гемоглобіну на 3, 4, 5, 6 і 7 тижнях були \geq їх вихідного рівня: відсоток суб'єктів у когорті 2 і 3 був значимо вищим, ніж у 1-й групі та групі EPO на 7 тижні (тест Кохрана-Мантелі-Хензеля).</p> <p>Число (%) суб'єктів з успішною конверсією на 3, 4 та 5 тижнях: результат був дуже схожий на результат для первинної кінцевої точки. Відсоток успішної конверсії дози в когортах 2 та 3 на 3-5 тижнях був значимо вищим, ніж у 1-й когорті та групі EPO, що вказує на те, що успішна конверсія дози може бути досягнута вже на 3-му тижні та збережена протягом періоду лікування.</p> <p>Середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем на 3, 4, 5, 6 та 7-му тижнях: дозування припинено наприкінці 6-го тижня; отже, останньою точкою оцінки даних був початок 7-го тижня. Після цього, дані по Hb для групи FG-4592 не можна було інтерпретувати,</p>																		

	<p>тому що дослідникам дозволялося, але не заохочувалося лікувати суб'єктів за допомогою <i>EPO</i>, внутрішньовенного введення препаратів заліза або інших методів лікування анемії.</p> <p>Число (%) суб'єктів, яким потрібне переливання еритроцитарної маси на 3, 4, 5, 6 та 7 тижні: жодному пацієнту не потрібне введення еритроцитів протягом періоду лікування.</p> <p>Число (%) суб'єктів, які потребують зниження дози внаслідок надмірного еритропоезу: у тринадцяти суб'єктів, які отримували FG-4592, та в одного суб'єкта, який отримував лікування <i>EPO</i>, спостерігався надмірний еритропоез. Очевидно, що у більшій кількості суб'єктів у когорті 2 і 3 був еритропоез порівняно з такими у когорті 1. Суб'єкти, яким була призначена група <i>EPO</i>, зазвичай підтримували ту саму дозу, що й у період скринінгу.</p> <p>Кількість (%) суб'єктів, які потребують збільшення дози внаслідок загострення анемії: більшість суб'єктів, яким потрібно збільшення дози через відсутність ефективності, входили в когорту 1.</p> <p>Число (%) суб'єктів, які потребують рятувальної терапії: жодному із суб'єктів не була потрібна рятувальна терапія.</p> <p>Таким чином, курс терапії FG-4592 успішно впорався зі своїми первинними та вторинними кінцевими точками. Конверсію лікування на FG-4592 з лікування <i>EPO</i> можна було успішно здійснити протягом тижнів з 3 по 7. Препарат FG-4592 був значимо ефективнішим у підтримці рівня гемоглобіну порівняно з <i>EPO</i>. У когортах із середньою та високою дозою FG-4592 також значимо збільшував рівень Hb порівняно з <i>EPO</i>.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом у цій популяції безпеки 32 суб'єкти (43,2%) у групі FG-4592 та 4 (18%) суб'єкти у групі <i>EPO</i> зазнали принаймні одного небажаного явища, що виникло у зв'язку з лікуванням (пов'язане з лікуванням – TEAE). Не було жодного зв'язку між дозою FG-4592 та частотою пов'язаних з лікуванням TEAE. Один суб'єкт під час скринінгу мав серйозне НЯ. Серйозних небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням (TESAE), не було зареєстровано.</p> <p>Загалом, за допомогою FG-4592 можна з належною безпекою лікувати анемію у пацієнтів з ХХН, які перебувають на діалізі. Більшість пов'язаних з лікуванням TEAE були від легкої до помірної тяжкості, та типовими для подій, що спостерігаються у пацієнтів, які перебувають на діалізі. Під час дослідження не було ні серйозних TESAE, ні випадків смерті. Не було жодного зв'язку між дозою FG-4592 і частотою TEAE, та не було виявлено моделі розподілу TEAE за класами органів, які передбачали зв'язок з FG-4592. Значення лабораторних тестів не викликали серйозного занепокоєння щодо безпеки.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Це дослідження FG-4592 передбачає, що встановлені дози для конверсії є безпечними та ефективними для корекції анемії у пацієнтів із ХХН.</p> <p>Успішні конверсійні дози FG-4592, встановлені в цьому дослідженні, будуть використовуватися в клінічних дослідженнях фази 3. Показники дозування та розподіл по когортам у клінічних дослідженнях фази 3 будуть дещо змінені на основі даних цього дослідження, щоб спростити вибір дози та підвищити зручність дозування.</p>

Ми дійшли висновку, що за допомогою FG-4592 можливо ефективно лікувати анемію у пацієнтів з ХХН та діалізом; ЛЗ має належний профіль безпеки. При лікуванні анемії у пацієнтів з ХХН, які перебувають на діалізі, пацієнтам, які отримували FG-4592, може не знадобитися звичайне внутрішньовенне введення препаратів заліза. Крім того, FG-4592 може принести користь пацієнтам за рахунок зниження рівня ліпідів у сироватці крові.

В цілому, FG-4592 не має проблем з безпекою та ефективний при лікуванні анемії у пацієнтів з ХХН, які перебувають на діалізі.

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 № 39

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 2, рандомізоване відкрите випробування визначення дози, безпеки та ефективності FG-4592 для корекції анемії у пацієнтів, (яким почали нещодавно робити діаліз), що не отримують лікування стимулюючими еритропоез засобами, FGCL-4592-053
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 липня 2011 року по 10 січня 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Росія, США та Азія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 Фактична: 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: <ul style="list-style-type: none"> Оцінити ефективність роксадустату в корекції анемії у пацієнтів, які вперше розпочали діаліз (NID). Вторинні цілі: <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку роксадустату при корекції анемії у суб'єктів NID. Оцінити ефект від прийому препаратів заліза при одночасному застосуванні з роксадустатом при корекції анемії у пацієнтів з NID.


	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити комбінацію початкових доз роксадустату та коригування рівня дози для оптимізації лікування анемії у суб'єктів NID. • Порівняти дози роксадустату та відповіді гемоглобіну (Hb) у суб'єктів, що знаходяться на гемодіалізі (HD) та перитонеальному діалізі (PD). • Оцінити показники якості життя (QoL), використовуючи анкету Короткої форми 36 (SF-36) та Функціональну оцінку терапії раку-анемії (FACT-An).
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, відкрите, з титруванням дози.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти NID віком від 18 до 80 років з масою тіла від 40 до 140 кг, які отримували HD або PD при термінальній стадії ниркової недостатності (ESRD) протягом щонайменше 2 тижнів та максимум 4 місяців до рандомізації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат приймали у капсулах по 20, 50 або 100 мг 3 рази на тиждень (TIW). Початкові дози роксадустату були призначені за багаторівневою схемою дозування, залежно від маси тіла. Максимально допустима доза роксадустату становила 2,5 мг/кг на дозу протягом усього дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	<p>Допускався прийом супутніх ЛЗ, крім наступних заборонених препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Терапія андрогенами, дефероксаміном, деферипроном або деферасироксом протягом 12 тижнів до рандомізації та до завершення дослідження. • Переливання еритроцитів (RBC) протягом 8 тижнів до рандомізації та до завершення дослідження. Вказані обмеження не поширювалися на пацієнтів із гострою кровотечею. • Внутрішньовенні (IV) або пероральні (PO) препарати заліза для суб'єктів у групі А або додавання препаратів заліза в/в для суб'єктів у групі В або D. Додатки заліза також були заборонені суб'єктам у групі Е, після того, як вона була позначена як «група без заліза». Виняток було зроблено для використання препаратів заліза для терапії порятунку. • Будь-яка терапія препаратами, що стимулюють еритропоєз (ESA), до завершення випробування (крім рятувальних). • Дапсон або ацетамінофен >2,0 г/день або >500 мг на дозу, повторювану кожні 6 годин, з дня рандомізації до завершення випробування. • У ході випробування чітко не рекомендували використовувати цілющі трави. Якщо суб'єкт наполягав на початку використання лікарського засобу на травах під час випробування, це мало бути обговорено та схвалено медичним спостерігачем за дослідженням (монітором) в індивідуальному порядку.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності у цьому випробуванні була максимальна зміна Hb від вихідного рівня (BL) протягом 3-13 тижнів.</p> <p>Вторинними кінцевими точками ефективності цьому дослідженні були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня зміна Hb від BL за 5-8 тижнів, з 9 до 13 та з 15 до 16 тижня.

	<ul style="list-style-type: none"> • Число (%) суб'єктів, у яких максимальний гемоглобін, досягнутий протягом 12 тижнів лікування, становить як мінімум 1,0 г/дл приросту від BL і становить $\geq 11,0$ г/дл • Число (%) суб'єктів з відповіддю на гемоглобін, що визначається як підвищення рівня гемоглобіну на $\geq 1,0$ г/дл від BL до 5-го тижня, 9, 13 та 16 тижнів. • Число (%) суб'єктів, що досягли рівня Hb від 11,0 до 13,0 г/дл на 5-13 тижні. • Середня доза для відповіді на гемоглобін. • Середній час до відповіді на Hb (збільшення Hb $\geq 1,0$ г/дл від BL). • Число (%) суб'єктів, що досягли відповіді Hb на рівень дози 1, рівень дози 2 та рівень дози 3. • Кількість (%) суб'єктів, які потребують збільшення дози на 5-му та 9-му тижнях. • Кількість (%) суб'єктів, які потребують зниження дози або скасування дози через надмірний еритропоез. • Середня зміна феритину, насичення трансферину (TSAT) та вмісту Hb у ретикулоцитах (CHr) від BL. • Кількість (%) запланованих щотижневих значень Hb не більше 11,0 до 13,0 г/дл на 5-8-му, 9-13-му та 15-16-му тижнях. • Кількість (%) запланованих щотижневих значень Hb не більше 11,0 до 13,0 г/дл після досягнення Hb $\geq 11,0$ г/дл • Число (%) запланованих щотижневих значень гемоглобіну нижче 11,0 г/дл після досягнення Hb $\geq 11,0$ г/дл. • Кількість (%) запланованих щотижневих значень Hb, що перевищують 13,0 та 14,0 г/дл на 5-8-му, 9-13-му та 15-16-му тижнях. • Кількість (%) запланованих щотижневих значень гемоглобіну $\leq 10,0$ г/дл на 5-8, 9-13 та 15-16 тижнях. • Число (%) суб'єктів, яким потрібне екстрене лікування за допомогою ESA, переливання еритроцитів або внутрішньовенного введення заліза (за винятком групи C). • Число (%) суб'єктів, яким потрібна терапевтична флеботомія. • Число (%) суб'єктів, виключених із дослідження через недостатню ефективність. • Зміна загального балу SF-36, показника фізичного функціонування та показника життєздатності на 9-му та 13-му тижнях з BL. • Зміна загальних балів за шкалою FACT-An на 9-му та 13-му тижнях від BL.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека у цьому дослідженні оцінювалася так:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Число (%) суб'єктів з небажаними явищами (НЯ), серйозними небажаними явищами (SAEs), серцево-судинними НЯ та клінічно значущими змінами лабораторних значень за даними спостережень BL. • Зміни за даними спостережень BL у основних показниках життєдіяльності, фізичному обстеженні та результатах ЕКГ, а також у клінічних лабораторних значеннях.
18. Статистичні методи	<p>Ефект роксадустату в корекції гемоглобіну оцінювався за допомогою первинної кінцевої точки ефективності та пов'язаних вторинних кінцевих точок. Гіпотеза про те, що максимальний гемоглобін, що спостерігається протягом тижнів з 3 по 13, значимо відрізнявся від BL, була перевірена з використанням парного t-критерію для кожної групи лікування.</p>

	<p>Максимальна зміна гемоглобіну (Hb) від BL протягом тижнів з 3 по 13 була резюмована описово як безперервна змінна, а також у категоріях, які відповідали швидкості відповіді на лікування. Загальне порівняння між групами лікування оцінювалося з використанням моделі аналізу коваріації (ANCOVA) для безперервних кінцевих точок або моделі логістичної регресії для дихотомічних кінцевих точок з поправкою на рівень гемоглобіну (Hb) для базового рівня (BL) та статус BL по препаратам заліза. Для виявлення відмінностей було виконано попарні порівняння. Усі статистичні випробування були двосторонніми при рівні значимості 0,05. Вторинні параметри ефективності, такі як рівень гемоглобіну протягом періоду лікування, час до відповіді, вибрані лабораторні тести та дані про результати, які повідомляли пацієнти, були описово узагальнені за групами лікування. Первинною популяцією для аналізу ефективності була популяція Efficacy Evaluable (Efficacy Evaluable, EE). Аналіз первинної кінцевої точки був заснований на даних спостережень. Відсутні дані щодо інших параметрів ефективності були екстрапольовані за допомогою методу перенесення останнього спостереження (LOCF). Аналізи, засновані на даних спостережень (без екстраполяцій) з повного набору аналізів для популяції (FAS), були виконані додатково для аналізу чутливості. Дані безпеки були узагальнені описовою статистикою.</p>																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <tr> <td>Всього</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>31 (51,7%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>29 (48,3%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>50,1 (15,0)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>55 (91,7%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>2 (3,3%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>2 (3,3%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>1 (1,7%)</td> </tr> </table>	Всього	60	Чоловіки	31 (51,7%)	Жінки	29 (48,3%)	Середній вік (SD)	50,1 (15,0)	Європеїдна раса	55 (91,7%)	Монголоїдна раса	2 (3,3%)	Негроїдна раса або афроамериканці	2 (3,3%)	Інші	1 (1,7%)
Всього	60																
Чоловіки	31 (51,7%)																
Жінки	29 (48,3%)																
Середній вік (SD)	50,1 (15,0)																
Європеїдна раса	55 (91,7%)																
Монголоїдна раса	2 (3,3%)																
Негроїдна раса або афроамериканці	2 (3,3%)																
Інші	1 (1,7%)																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><i>Первинні результати ефективності</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Статистично значуще ($P < 0,0001$) збільшення середньої максимальної зміни рівнів Hb від BL було відзначено для кожної групи лікування протягом лікування з 3 по 13 тижні незалежно від препаратів заліза або способу введення цього заліза (перорально порівняно з внутрішньовенним введенням) у суб'єктів, що перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, які отримували роксадустат з додаванням препаратів заліза (PO). Середня загальна максимальна зміна від BL складала 3,1 г/дл ($P < 0,0001$). • Коли до лікування роксадустатом додавали препарати (PO) заліза, воно було настільки ж ефективним, як і при додаванні внутрішньовенного введення заліза. Середнє максимальне збільшення гемоглобіну склало 3,5 г/дл, коли лікування роксадустатом супроводжувалося пероральним або внутрішньовенним введенням препаратів заліза у пацієнтів з HD; це значення становило 2,8 г/дл, коли не було додавання препаратів заліза. Різниця була статистично значущою ($P > 0,06$). Однак наприкінці лікування спостерігалися значні відмінності між групами без заліза та групами із внутрішньовенним введенням заліза ($P < 0,05$). • Середнє збільшення гемоглобіну (Hb) ≥ 2 г/дл у перші 8 тижнів лікування спостерігалось у кожній із груп лікування, незалежно від додавання препаратів заліза чи шляху їх введення. 																

	<p><i>Вторинні результати ефективності</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом, 53 (96,4%) суб'єктів досягли збільшення Hb ≥ 1 г/дл від BL, понад 80% суб'єктів зазнали максимальної зміни Hb від BL не менше 2 г/дл та 52,7% усіх суб'єктів мали збільшення ≥ 3 г/дл протягом випробування. • Середній час зміни Hb ≥ 1 г/дл становив 4,0 тижні для всіх груп. • Середня доза при відповіді варіювала від 4.2 до 4.5. • Роксадустат був однаково ефективний у пацієнтів з PD (які отримували додавання препаратів (PO) заліза), у пацієнтів з HD, які отримували додавання препаратів (PO) заліза, та у пацієнтів з HD, які отримували внутрішньовенне введення заліза. • У EE популяції сукупний показник досягнутого максимального збільшення Hb ≥ 1 г/дл від BL та Hb ≥ 10 г/дл протягом 12 тижнів лікування становив 83,3% у під-групі додавання препаратів (PO) заліза при HD, 100% при додаванні препаратів (PO) заліза PD та 80% при внутрішньовенному введенні заліза HD порівняно з 73,9% при HD без заліза. • У EE популяції 35 з 55 (63,6%) суб'єктів досягли максимальної зміни Hb від BL ≥ 1 г/дл та Hb ≥ 11 г/дл; 19 (54,3%) із зазначених 35 суб'єктів з коригувальною реакцією підтримували середній рівень Hb у цільовому діапазоні від 11 до 13 г/дл протягом з 10 по 13 тижні. • Середні лабораторні показники заліза, такі як сироватковий феритин, TSAT та CHr, дозволяють припустити, що у поєднанні з роксадустатом додавання препаратів (PO) заліза так само ефективно, як і внутрішньовенні добавки заліза, у запобіганні виснаженню запасів заліза в організмі. • Вихідний TSAT та феритин не впливали на максимальний досягнутий рівень гемоглобіну. • Вихідні рівні TSAT становили від 10% до 30%, а рівні феритину BL – від 50 до 300 нг/мл. Суб'єкти відповідали на лікування роксадустатом незалежно від статусу (від BL) по залізу. • Роксадустат знижував рівень гепсидину в сироватці на 75% через 4 тижні прийому ($P < 0,0001$) та на 80% наприкінці лікування ($P < 0,0001$). • Лікування роксадустатом було ефективним незалежно від статусу запалення (оцінюється за рівнями BL hsCRP). • Корекція анемії за допомогою роксадустату призвела до покращення показників фізичного функціонування та життєздатності SF-36, а також показників фізичного благополуччя та при анемії FACT-An.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У загальній популяції, яка відповідає за безпеку, 50% (30) суб'єктів мали принаймні одне АЕ (TEAE), що виникло у зв'язку з лікуванням SAE (TESAE), та 11,7% мали принаймні одне НЯ, що виникло у зв'язку з лікуванням (TESAE). У небагатьох піддослідних були TEAE 3 ступеня (6,7%), в жодного з них не було TEAE 4 ступеня, а у 2 піддослідних було TEAE, що веде до летальних випадків (3,3%). У трьох суб'єктів були TEAE, які призвели до припинення лікування. Немає помітних відмінностей між групами лікування. Типи НЯ, описаних в цьому дослідженні, відображають ті, які зазвичай очікуються у цій популяції пацієнтів з ESRD, які вперше розпочали лікування на діалізі.</p> <p>Повідомлялося про два летальні випадки, які вважалися не пов'язаними із прийомом досліджуваного препарату.</p> <p>В цілому, найбільш поширеними TEAE були артеріальна гіпертензія (6 пацієнтів [10,0%]), зниження TSAT (4 пацієнти [6,7%]) та флебіт (3 пацієнти [5,0%]).</p>

	<p>Тромбоцитоз, інфекції, пов'язані з лікуванням, тромбоз артеріовенозної фістули, хімічний перитоніт, кровотеча після медичних процедур, процедурна гіпотензія, зниження сироваткового феритину, головний біль, носова кровотеча та висипання спостерігалися у 2 пацієнтів (3,3%) кожен. Один пацієнт з тромбозом артеріовенозної фістули мав в анамнезі облітеруючий тромбангіт і мав підвищений ризик тромбоемболічних подій. Не було зареєстровано індивідуальних TEAE за кращим терміном з 3-м ступенем тяжкості або вище у більш ніж 1 суб'єкта. TEAEs, класифіковані як 3-й ступінь, включали тромбоз венозного доступу, інфекцію, пов'язану з лікуванням, крупозну пневмонію та тромбоз артеріовенозної фістули. TEAEs 4-го ступеня складалося з однієї події серцевої недостатності. TEAEs 5-го ступеня включало гостру серцеву недостатність та МІ.</p> <p>Сім суб'єктів (11,7%) мали, принаймні, 1 TESAE (за оцінкою дослідника). Один TESAE (8,3%) стався у групі А, 1 (8,3%) у групі В, 3 (25,0%) у групі D та 2 (16,7%) у групі Е. TEAEs були тромбозом артеріовенозної фістули (по 1 у групі А та групі В), інфекцією, пов'язаною з лікуванням (1 у групі В), гострою серцевою недостатністю (1 у групі D), хімічним перитоніт (2 у групі D), хронічна серцева недостатність та інфаркт міокарда (по 1 у групі Е). Дослідник не вважав, що TESAE були пов'язані з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Загалом 7 суб'єктів (11,7%) мали принаймні 1 TEAE, який вважався принаймні можливо пов'язаним з досліджуваним лікуванням. Ці вказані TEAEs (зареєстровані для 1 суб'єкта, кожен) були тромбоцитоз, гастрит, дискінезія жовчовивідних шляхів, підвищений білірубін, аномальний тест функції печінки, висип та аномальний еритропоез (Hb > 13 г/дл) та гіпертензія.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Роксадустат був ефективним при корекції анемії у пацієнтів з NID на HD або PD. Прийом (PO) препаратів заліза при корекції анемії був також ефективний, як і внутрішньовенне введення препаратів заліза одночасно з прийомом роксадустату при корекції анемії. Роксадустат був ефективним при корекції анемії незалежно від наповнення запасів заліза в організмі або статусу запалення (вимірюваного за рівнями С-реактивного білка hsCRP) відносно базового рівня (BL). Це дослідження також передбачає, що корекція анемії за допомогою роксадустату призводить до покращення якості життя, що відбивається у покращенні показників фізичного функціонування та життєздатності SF-36, а також показники анемії FАСТ-Ап та число загальних балів, які були більш виразними у пацієнтів з низькими показниками BL QoL.</p> <p>Встановлено, що роксадустат добре переносився у цьому дослідженні, без будь-яких ознак небезпеки чи причин для занепокоєння.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<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 № 40

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	Відкрите дослідження для оцінки фармакокінетики FG-4592 після перорального прийому 200 мг ¹⁴ C-радіоактивно-міченого FG-4592 у здорових чоловіків, FGCL-4592-058
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 27 квітня 2012 року по 10 травня 2012 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 Фактична: 6
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: • Оцінити фармакокінетику (ФК), а також шляхи та показники біо-трансформації (метаболізму) і виведення FG-4592 після разового перорального прийому препарату, що містить 200 мг ¹⁴ C-радіоактивно-міченої сполуки FG-4592. Вторинні цілі: • Визначити метаболічний профіль FG-4592 у плазмі, сечі та фекаліях після разового перорального прийому препарату, що містить 200 мг ¹⁴ C-радіоактивно-міченої сполуки FG-4592. • Оцінити безпеку та переносимість після разового перорального прийому препарату, що містить 200 мг ¹⁴ C-радіоактивно-міченої сполуки FG-4592.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноперіодне, однодозове.

12. Основні критерії включення	Нормальні, здорові чоловіки-добровольці віком від 19 до 55 років включно, з масою тіла ≥ 50 кг та з індексом маси тіла в діапазоні $\geq 18,5$ і $\leq 32,0$ кг/м ² .								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У 1-й день всі суб'єкти отримали разову пероральну дозу препарату, що містить 200 мг ¹⁴ C-радіоактивно-міченого (приблизно 100 мкКю) роксадустату в капсулах з гіпромелози разом з 240 мл води.								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не використовується.								
15. Супутня терапія	Після прийому препарату в 1-й день та до виписки з клініки – до 2 г парацетамолу на день або до 3,2 г ібупрофену на день можна було приймати перорально, якщо це було необхідно (на розсуд дослідника), при супутніх захворюваннях або побічних ефектах (НЯ/ПР). В 1-й день не можна було приймати ацетамінофен протягом як мінімум 4 годин після перорального прийому досліджуваного препарату. Усі ЛЗ (крім досліджуваного), які приймаються суб'єктами під час випробування, мали реєструватися. Супутні ЛЗ були закодовані за допомогою останньої версії Класифікатора лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.								
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.								
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка основних показників життєдіяльності, клінічні лабораторні випробування, медичний огляд, моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) /12 відведень/ та ПР/НЯ.								
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>6</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>6 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>31,5 (11,27)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>6 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	6	Чоловіки	6 (100%)	Середній вік (SD)	31,5 (11,27)	Європеїдна раса	6 (100%)
Всього	6								
Чоловіки	6 (100%)								
Середній вік (SD)	31,5 (11,27)								
Європеїдна раса	6 (100%)								
20. Результати ефективності	Не застосовно (не заявляється); ефективність у цьому випробуванні не оцінювалася.								
21. Результати безпеки	У ході цього випробування не було зареєстровано жодного летального випадку чи серйозних НЯ, випробування не було припинено для жодного суб'єкта через НЯ/ПР. Під час випробування один (17%) суб'єкт мав 1 несерйозне НЯ (головний біль), яке дослідник вважав не пов'язаним із досліджуваним препаратом. Не було клінічно значимих змін результатів лабораторних випробувань, показників життєво важливих функцій, ЕКГ чи фізичного (лікарського) обстеження.								
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Дев'яносто шість відсотків (96,2%) радіоактивної дози було відновлено протягом 192-годинного інтервалу спостереження, з яких 45,8% було виявлено в сечі та 50,4% - у фекаліях. • Після пероральної дози сполука FG-4592 швидко абсорбувалася, при цьому середній час досягнення C_{max} становив 2 години для FG-4592 у плазмі та для загальної радіоактивності. • Зниження загальної радіоактивності плазми та цільної крові після абсорбції було досить швидким із середніми значеннями видимого періоду напіввиведення приблизно 13 годин та середнім видимим періодом напіввиведення FG-4592 у плазмі 17,8 години. • Рівень і ступінь впливу загальної радіоактивності у плазмі крові були вищими, ніж у рівень незмінної сполуки FG-4592 у плазмі, що вказує на присутність метаболітів FG-4592. Однак, основний оборотний компонент – сполука FG-4592 у незмінному вигляді. 								

	<p>Низькі рівні сполуки FG-4592 у незміненому вигляді у сечі (<10%) дозволяють припустити, що радіоактивність, що виділяється із сечею, була переважно у вигляді метаболітів. Як фекальний, так і нирковий шлях, відповідно, є важливими механізмами виведення з урахуванням загальної радіоактивності.</p> <ul style="list-style-type: none">• Розподіл загальної радіоактивності на еритроцити був нижчим, ніж розподіл на плазму крові, що дозволяє припустити, що сполука FG-4592 і будь-які метаболіти, які були радіоактивно мічені в цьому випробуванні, в основному знаходилися в плазмі з обмеженим розподілом в еритроцитах (RBC).• Разова доза, що містила приблизно 100 мкКю/200 мг [¹⁴C]FG-4592 виявилася такою, що має належний рівень безпеки та добру переносимість здоровими чоловіками, що було підтверджено у цьому дослідженні.
--	--

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 № 41

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.	Відкрите розширене випробування для оцінки ефективності та безпеки FG-4592 для тривалого підтримуючого лікування анемії у діалізних та недіалізних пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, FGCL-4592-059
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	З 18 травня 2012 року по 12 грудня 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 50 Фактична: 15
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Основна мета цього дослідження полягала в оцінці довгострокової ефективності та безпеки роксадустату у підтримці цільового рівня гемоглобіну (Hb) у діалізних та недіалізних пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН). <u>Вторинні цілі:</u> Вторинною ціллю цього випробування була оцінка впливу доз роксадустату та коригування доз.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, довготривале випробування підтримуючого лікування

12. Основні критерії включення	Дорослі суб'єкти, що завершили період лікування в рамках дослідження анемії роксадустатом в США.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти, які отримували роксадустат у попередньому дослідженні, продовжували отримувати роксадустат у тій же дозі та частоті дозування (T1W, B1W або QW), які вони отримували в кінці раніше завершеного випробування, якщо не потрібно було коригування дози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	<p>Суб'єктам не дозволялося вживати більше доз 3 алкогольних напоїв на день під час періодів лікування чи подальшого спостереження. Супутня терапія з будь-яким із наступних препаратів була заборонена: Терапія андрогенами, дефероксаміном, деферипроном або деферасироксом до завершення випробування. Переливання еритроцитарної маси до завершення випробування, якщо воно не використовується як «терапія порятунку». Внутрішньовенне введення препаратів заліза, якщо воно не використовується як терапія порятунку. Будь-яка терапія еритропоетин-стимулюючими засобами (ESA) до завершення випробування, якщо не використовується як терапія порятунку. Дапсон або тривалий прийом ацетамінофену > 2,0 г/день або > 500 мг на дозу, яку повторювали кожні 6 годин, з першого тижня до завершення випробування.</p> <p>У ході випробування категорично не рекомендували використовувати лікарські трави.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки ефективності включали: Середні рівні гемоглобіну (Hb) за вибрані періоди часу. Число (%) суб'єктів із середнім Hb \geq 10 г/дл, з усередненням за вибрані періоди часу. Кількість подій терапії порятунку /екстреної допомоги/ (сукупність переливань, внутрішньовенного введення заліза, ESA), у перерахунку на загальну кількість днів і надалі – років впливу на пацієнтів (PEY), що визначається як сума індивідуальних показників PEY всіх суб'єктів та індивідуальних епізодів рятувальної терапії за загальним PEY (це може бути виражено як сотні пацієнто-років, в залежності від величини). Індивідуальний показник PEY було визначено як (дата останньої дози - дата першої дози + 1)/365,25. Середня тижнева доза Роксадустату за вибрані періоди часу, показники частоти коригування дози (загальна кількість подій, коли відбувається збільшення дози, зменшення дози, утримання дози окремо) від загальних показників PEY (яке визначається як сума індивідуальних PEY всіх суб'єктів). Середня щомісячна пероральна доза препаратів заліза /по залізу/ (місяць визначався як 4 тижні) у певні періоди часу. Середній вміст гемоглобіну в ретикулоцитах у вибрані моменти часу. Середнє значення С-реактивного білка (тест високої чутливості) у вибрані моменти часу. Середні рівні гепсидину у сироватці у вибрані моменти часу. Середні розрахункові показники клубочкової фільтрації у вибрані моменти часу. Середні значення загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПЗЩ), відношення ЛПНЩ/ЛПЗЩ у вибрані моменти часу.</p>

	Середні показники (насичення) трансферину та феритину у вибрані моменти часу.														
17. Критерії оцінки безпеки	Дані безпеки оцінювалися за небажаними явищами, що виникали в результаті лікування (TEAE), серйозними НЯ/ПР, які виникли у зв'язку з лікуванням (TESAE), а також за окремими лабораторними оцінками та показниками життєво важливих функцій.														
18. Статистичні методи	Ефективність оцінювали за допомогою описової статистики. Описова статистика була розрахована для кількісних даних безпеки, підрахунки частоти були здійснені для класифікації якісних даних безпеки.														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>5 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>10 (66,7%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>64,6 (12,02)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>13 (86,7%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>1 (6,7%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>1 (6,7%)</td> </tr> </table>	Всього	15	Чоловіки	5 (33,3%)	Жінки	10 (66,7%)	Середній вік (SD)	64,6 (12,02)	Європеїдна раса	13 (86,7%)	Негроїдна раса або афроамериканці	1 (6,7%)	Інші	1 (6,7%)
Всього	15														
Чоловіки	5 (33,3%)														
Жінки	10 (66,7%)														
Середній вік (SD)	64,6 (12,02)														
Європеїдна раса	13 (86,7%)														
Негроїдна раса або афроамериканці	1 (6,7%)														
Інші	1 (6,7%)														
20. Результати ефективності	Загалом, після початкового періоду підвищення гемоглобіну протягом перших 12 тижнів середній рівень гемоглобіну підтримувався в діапазоні від 10,0 до 12,5 г/дл протягом більшої групи оцінюваного довгострокового періоду лікування, при цьому середні щотижневі дози на кілограм коливалися від 1 до 5 мг/кг з плином часу.														
21. Результати безпеки	<p>Середня та медіанна тривалість впливу склала 166,17 та 137,71 тижня відповідно. Середній показник PEY становив 3,2 роки. Тривалість лікування варіювала від мінімум 1,6 тижня до максимум 388 тижнів (7,4 роки).</p> <p>Повідомлялося про TEAE та серйозні TESAE у термін до 28 днів після останньої дози. Загалом 14/15 суб'єктів (93,3%) мали пов'язані з лікуванням ПР, 8 суб'єктів (53,3%) мали TEAE з максимальним ступенем тяжкості 3 ступеня (серйозні) та 2 суб'єкти (13,3%) мали пов'язані з лікуванням TEAE з летальним кінцем.</p> <p>Більшість суб'єктів (11/15 [73,3%]) мали пов'язані з лікуванням TEAE, які були оцінені дослідником як пов'язані з лікуванням, у тому числі роксадустатом.</p> <p>У трьох суб'єктів (20%) спостерігалися пов'язані з лікуванням TEAE, які, як вважалося, були пов'язані з роксадустатом.</p> <p>Один суб'єкт (6,7%) мав пов'язані з лікуванням серйозні TESAE, що призвело до переривання прийому препарату: випадок TEAE, пов'язаний з лікуванням (ПР), гострий інфаркт міокарда. Цей суб'єкт згодом помер через зупинку серця, спричинену фібриляцією шлуночків.</p> <p>Усього було 37 серйозних TESAE серед 9/15 суб'єктів (60%), які мали TEAE. З них у 8 суб'єктів (53,3%) небажані події вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом, та у 1 суб'єкта (6,7%) була серйозна TESAE, яка вважалася пов'язаною з роксадустатом - погіршення ХХН (у того ж суб'єкта, що мав TESAE з можливим причинно-наслідковим зв'язком – гострий інфаркт міокарда). У одного пацієнта була пов'язана з лікуванням небажана подія TEAE, яка призвела до припинення лікування через рак слинної залози. Після встановлення цього діагнозу було вирішено виключити цього пацієнта із дослідження.</p> <p>Найчастіше повідомлялося про пов'язані з лікуванням TEAE, що відносяться до класів/систем/органів (SOC), у 11 суб'єктів (73,3%). Найчастішими пов'язаними з лікуванням TEAE /у переважних термінах/ (PT) були інфекції верхніх дихальних шляхів – у 6 осіб (40%), кашель – у 5 осіб (33,3%), а також інфекції сечовивідних шляхів та пневмонія у кожного із 4 пацієнтів (26,7%).</p>														

	<p>Найбільш частими подіями ТЕАЕ, що зустрічаються у 2 пацієнтів (13,3%), були: гострий інфаркт міокарда, стенокардія, фібриляція передсердь, серцева застійна недостатність, пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів і ХХН.</p> <p>Двоє пацієнтів померли. Причинами летальних випадків були дихальна недостатність у одного пацієнта та зупинка серця, спричинена фібриляцією шлуночків, у іншого.</p> <p>Загалом, у цьому випробуванні не було виявлено жодних (нових) сигналів /з безпеки/, та, загалом, пов'язані з лікуванням ТЕАЕ/ ТЕСАЕ, що спостерігалися, можна було очікувати в досліджуваній популяції пацієнтів.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У цьому відкритому довготривалому випробуванні взяли участь 15 пацієнтів із попередніх випробувань 2-ої фази з ХХН. За пацієнтами спостерігали до 7,4 років. Роксадустат добре переносився протягом вказаного тривалого періоду та забезпечив підтримку середніх показників Нь у діапазоні від 10,0 до 12,5 г/дл. Випадки ТЕАЕ та ТЕСАЕ, що спостерігалися, відповідали досліджуваній популяції.</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 № 42

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, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування ефективності та безпеки роксадустату (FG-4592) для лікування анемії у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, які не перебувають на діалізі, FGCL-4592-060
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 5 листопада 2012 року по 24 вересня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Гонконг SAR, Малайзія, Нова Зеландія, Філіппіни, Сінгапур, Південна Корея, Тайвань, Таїланд, Аргентина, Чилі, Колумбія, Мексика, Перу, США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 1200 Фактична: 922
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити ефективність роксадустату для лікування анемії (корекція та підтримання рівнів гемоглобіну [Hb]) у пацієнтів з ХХН, які не перебувають на діалізі. Оцінити безпеку роксадустату. . <u>Вторинні цілі:</u> Оцінити вплив роксадустату на: <ul style="list-style-type: none"> Параметри ліпідів сироватки Якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL) Артеріальний тиск (АТ)

	<ul style="list-style-type: none"> • Необхідність лікування анемії: переливання еритроцитарної маси (RBC), введення засобів, що стимулюють еритропоез (ESA), та/або внутрішньовенне введення препаратів заліза. • Час для досягнення відповіді по гемоглобіну.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вік ≥ 18 років 2. Суб'єкт був поінформований про дослідницький характер цього випробування та отримав письмову інформовану згоду відповідно до інституційних, місцевих та національних правил. 3. Пацієнти, у яких діагностована ХХН (3, 4 або 5 стадії) та які не одержують діаліз; з передбачуваним показником клубочкової фільтрації (eGFR) < 60 мл/хв/1,73 м², який розраховано з використанням скороченого рівняння 4-х змінних Настанови з модифікації дієти при захворюванні нирок. 4. Середній рівень гемоглобіну (на основі трьох останніх значень протягом періоду скринінгу, отриманих з інтервалом не менше 4 днів) $\leq 10,0$ г/дл, з різницею $\leq 1,0$ г/дл між найвищим та найнижчим значеннями. Останнє скринінгове значення гемоглобіну мало бути визначено у період за 10 днів до рандомізації. 5. Феритин ≥ 30 нг/мл (≥ 66 пмоль/л) 6. Насичення трансферину $\geq 5\%$ 7. Рівень фолієвої кислоти у сироватці \geq нижньої межі норми (LLN) 8. Рівень вітаміну B12 у сироватці \geq LLN 9. Аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза $\leq 3X$ верхньої межі норми (ULN), а загальний білірубін $\leq 1,5X$ ULN 10. Маса тіла від 45 до 160 кг
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Роксадустат, пероральний прийом у дозах 20, 50 та 100 мг, 3 рази на тиждень (TIW), раз на два тижні (BIW) або один раз на тиждень (QW), по багаторівневій схемі дозування, залежно від маси тіла. Коригування дози дозволялося починати з 4 тижня, а потім – з інтервалом кожні 4 тижні.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблетки плацебо відповідали таблеткам роксадустату на вигляд і розмір для дозованих форм 20 мг, 50 мг і 100 мг; режим TIW, BIW або QW, за багаторівневою схемою дозування, залежно від маси тіла. Коригування дози дозволялося починати з 4 тижня, а потім – з інтервалом кожні 4 тижні.
15. Супутня терапія	Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені: З 1-го дня до кінця періоду спостереження заборонялося вживання більше трьох розрахункових доз алкогольних напоїв на день. З дня рандомізації та до завершення дослідження наступні препарати були заборонені: андрогени та залізохелатуючі засоби (наприклад, дефероксамін, деферипрон або терапія деферасироксом); дапсон; ацетамінофен або парацетамол $>2,0$ г/день або >500 мг/дозу, які повторювали кожні 6 годин, якщо використання було тривалим або постійним; переливання еритроцитарної маси, введення ESA або внутрішньовенне введення препаратів заліза (за винятком терапії невідкладної допомоги /терапії порятунку, рятувальної терапії). Крім того, лікування травами не було заборонено, але не рекомендувалося.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна кінцева точка ефективності:

	<ul style="list-style-type: none"> • Первинна кінцева точка для США (вимоги FDA) була визначена як зміна рівня Hb від початкового рівня до середнього рівня протягом періоду оцінки (визначається тиждень 28 - тиждень 52). • Первинна кінцева точка за межами США (країни ЕС) була визначена як частка суб'єктів, у яких досягнута відповідь по Hb, коли показник $Hb \geq 11,0$ г/дл, та збільшення Hb порівняно з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у суб'єктів з вихідним рівнем $Hb > 8,0$ г/дл, або збільшення $Hb \geq 2,0$ г/дл у суб'єктів з вихідним рівнем $Hb \leq 8,0$ г/дл при двох послідовних візитах з інтервалом не менше 5 днів протягом перших 24 тижнів лікування, без терапії порятунку (тобто переливання крові/ еритроцитарної маси, ESA або внутрішньовенного введення препаратів заліза). <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тільки за межами США: Підтримка рівня гемоглобіну: середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем (CFB) у середньому за 8 тижнів лікування (з 28 по 36 тижні), без рятувальної терапії протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду. • Середнє значення CFB по Hb протягом періоду оцінки (визначається з 28 по 52 тиждень) у суб'єктів з вихідним рівнем С-реактивного білка (CRP) > ULN. • Частка (%) суб'єктів з рівнем гемоглобіну ≥ 10 г/дл у період з 28 по 36 тиждень, які не вдавалися до рятувальної терапії протягом 6 тижнів до та під час зазначених 8-тижневих періодів оцінки. • Підтримка гемоглобіну за частотою прийому препарату: TIW, BIW, QW. • Середнє значення CFB холестерину/ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), усереднене за тижні з 12 по 28. • Час до початку рятувальної терапії (і частка суб'єктів, які її отримали) (переливання крові/еритроцитарної маси, використання ESA та внутрішньовенного введення препаратів заліза) у перші 52 тижні лікування. • Середні показники CFB у короткій формі (SF)-36 (Підшкала життєздатності), усереднена за тижні з 12 по 28. • Прогресування ХХН: зміна швидкості eGFR з часом, скориговано по вихідному показнику eGFR (дані виключаються з розгляду при діалізі або трансплантації нирки). • Час до переливання крові/еритроцитів у перші 52 тижні лікування (і частка пацієнтів, які його отримали). • Середнє значення CFB по суб-балу SF-36 Physical Function (PF), усереднене за тижні з 12 по 28. • Вплив на артеріальний тиск <ol style="list-style-type: none"> a. Середнє значення відносно CFB для середніх показників артеріального тиску (CAT), усереднене за 20-28 тижнів, визначене як середнє трьох вимірювань з інтервалом 5 хвилин. b. Час до загострення артеріальної гіпертензії (і частка пацієнтів) (яка визначається як систолічний АТ ≥ 170 мм рт. ст. та підвищення порівняно з вихідним рівнем ≥ 20 мм рт. ст., або діастолічний АТ ≥ 110 мм рт. ст. та збільшення порівняно з вихідним рівнем ≥ 15 мм рт. ст., підтверджене як середнє трьох вимірювань з інтервалом 5 хвилин.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася за наступними критеріями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища, що виникли у зв'язку з лікуванням (TEAE), серйозні небажані явища, що виникли у зв'язку з лікуванням (TESAE), у тому числі летальні наслідки, а також події, що впливали на життєві ознаки, протягом тривалого періоду спостереження.

	<ul style="list-style-type: none"> Показники життєво важливих функцій, параметри електрокардіограми (ЕКГ) та клінічні лабораторні показники.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинна кінцева точка оцінки ефективності <u>Для США (вимоги FDA)</u> Первинною кінцевою точкою ефективності згідно вимог Управління з контролю за продуктами та ЛЗ (FDA) (США) було відношення CFB до середнього рівня по Hb протягом періоду оцінки, визначеного як 28–52 тижнів у популяції, що включена до групи лікування (ІТТ). Гіпотеза, що підлягає перевірці для первинного аналізу ефективності, була такою: H0: відношення CFB до середнього значення Hb на 28-52 тижнях у групі роксадустату = відношення CFB до середнього значення Hb на 28-52 тижнях у групі плацебо проти H1: відношення CFB до середнього значення Hb на 28–52 тижнях у групі роксадустату ≠ відношення CFB до середнього значення Hb на 28–52 тижнях у групі плацебо. Для перевірки гіпотез була використана модифікована модель множинного імпуційного аналізу коваріантності на основі MAR (MI ANCOVA). Зазначена статистична модель MI ANCOVA, яка використовувалася, містила терміни (змінні показники) для групи лікування, вихідного рівня Hb, вихідних рівнів eGFR та факторів стратифікації (за винятком скринінгового Hb [≤ 8 г/дл проти > 8 г/дл] та категорій eGFR) для аналізу середнього рівня із спостережуваного плюс умовну середню зміну від вихідного рівня Hb протягом тижнів з 28 по 52. H0 тестувалося на двосторонньому рівні значущості альфа = 0,05 і відхилялося, якщо значення $p < 0,05$ з тесту.</p> <p><u>Для країн за межами США (країни ЄС)</u> Первинна кінцева точка ефективності за межами США була проаналізована з використанням популяції FAS як первинної аналізованої популяції. Первинна кінцева точка ефективності порівнювалася з використанням поправки <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> (СМН) на фактори рандомізаційної стратифікації при порівнянні об'єднаної групи роксадустату (TIW + BIW + QW) з об'єднаною групою плацебо. Гіпотеза, що підлягає перевірці для первинного аналізу ефективності, була такою: H0: Показники відповіді по Hb респондентів групи роксадустату = показники відповіді по Hb респондентів групи плацебо. проти H1: Показники відповіді по Hb респондентів групи роксадустату ≠ показники відповіді по Hb респондентів групи плацебо. Гіпотеза H0 перевірялася на двосторонньому рівні значущості альфа = 0,05 і відхилялася, якщо $p < 0,05$. Повідомлялося про 95% довірчий інтервал (ДІ), заснований на скоригованому співвідношенні шансів СМН. Крім того, були розраховані та представлені 95% довірчі інтервали ступеня відповіді між групами лікування на основі точного методу Клоппера-Пірсона.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності Вторинні кінцеві точки ефективності були проаналізовані з використанням популяції FAS як первинної аналізованої популяції для оцінки переваг, та PPS як популяції первинного аналізу для перевірки гіпотези на неповноцінність.</p>

	<p style="text-align: right;">217</p> <p>Вторинні кінцеві точки тестувалися з використанням фіксованої послідовності. Застосовувався підхід до коригування для перевірки множин, якщо не вказано інше.</p> <p>Якщо нульову гіпотезу було відхилено, гіпотеза про перевагу роксадустату в порівнянні з плацебо була визнана успішною (підтвердженою) і тестування переходило до наступної кінцевої точки у послідовності.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Тільки за межами США (країни ЄС): середні зміни від CFB по гемоглобіну (Hb) в середньому за 8 тижнів лікування змінювались на 28-36 тижнях, без рятувальної терапії протягом 6 тижнів до та під час 8-тижневого оціночного періоду для двох груп лікування порівнювались з використанням моделі змішаного ефекту з повторними послідовностями (MMRM). Перевага гіпотези вибиралася у випадку, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу різниці між роксадустатом і плацебо перевищувала 0. Відсутні показники оброблялись за допомогою моделі MMRM. 2. Середні показники Hb відносно CFB, які отримані за 28-52 тижнів терапії у підгрупі суб'єктів із вихідним рівнем CRP > ULN, порівнювались з використанням моделі MI ANCOVA. Перевага гіпотези вибиралася у випадку, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу різниці між роксадустатом і плацебо перевищувала 0. 3. Частку суб'єктів із рівнем гемоглобіну ≥ 10 г/дл (у середньому за 28-36 тижнів), без застосування рятувальної терапії протягом 6 тижнів до та під час цього 8-тижневого оцінюваного періоду, порівнювали з використанням поправки <i>SMN</i> для рандомізації факторів стратифікації. 4. Щоб оцінити вплив частоти дозування у підтримуючій терапії, проводилися попарні порівняння підгруп роксадустату TIW, BIW та QW проти об'єднаної групи плацебо, з використанням набору даних суб'єктів, які отримували роксадустат, та досягли відповіді по рівню гемоглобіну (гемоглобін ≥ 11 г/дл і підвищення гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем ≥ 1 г/дл за два підряд візити) протягом перших 24 тижнів лікування, та лікувались на підтримуючій фазі з частотою прийому TIW, BIW або QW після відповіді по Hb. Рівні гемоглобіну зазначених суб'єктів були проаналізовані і розбиті по групам за частотою доз прийому роксадустату під час фази підтримання гемоглобіну, в порівнянні з об'єднаною групою прийому плацебо для наступних двох кінцевих точок (фіксована послідовність): <ul style="list-style-type: none"> • Середній рівень гемоглобіну за 28-36 тижнів у підгрупі за частотою доз прийому роксадустату під час фази підтримання гемоглобіну (наприклад, TIW) проти об'єднаної групи прийому плацебо з використанням того ж методу для первинних кінцевих точок. • Частка суб'єктів із гемоглобіном (в середньому з 28 по 36 тижні) ≥ 10 г/дл у групі, що одержувала підтримуючу (для Hb) дозу роксадустату, частотна підгрупа (наприклад, TIW) у порівнянні з об'єднаною групою прийому плацебо з використанням того самого методу для первинної кінцевої точки за межами США. <ul style="list-style-type: none"> - Прийом роксадустату TIW в порівнянні з об'єднаною групою прийому плацебо, - Прийом роксадустату BIW в порівнянні з об'єднаною групою прийому плацебо, - Прийом роксадустату QW в порівнянні з об'єднаною групою прийому плацебо. 5. Середнє значення CFB для холестерину ЛПНЩ, усереднене за кілька тижнів від 12 до 28, для двох груп лікування порівнювали з використанням моделі MMRM. Першість оголошувалося, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу різниці між роксадустатом та плацебо перевищувала 0. 6. Застосування рятувальної терапії (переливання крові/еритроцитарної маси), використання ESA та внутрішньовенне введення препаратів заліза) у перші 52 тижні лікування порівнювали за допомогою пропорціональної моделі Кокса.
--	--

	<p>Відношення ризиків та пов'язаний з ним 95% довірчий інтервал розраховували між групою прийому роксадустату та прийому групою плацебо. Перевага вибиралася, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу відносин ризиків не перевищувала одиниці. Частки суб'єктів, які отримали терапію екстреної допомоги протягом періоду лікування, було розраховано з використанням підходу Каплана-Мейєра.</p> <p>7. Середнє значення CFB у підшкалі життєздатності SF-36, усереднене протягом з 12 по 28 тижні для двох груп лікування, порівнювали з використанням моделі MMRM, як описано вище. Підгрупу суб'єктів з вихідним показником життєздатності нижче 50 було проаналізовано як аналіз чутливості.</p> <p>8. Прогресування ХХН, виміряне за швидкістю зміни eGFR з часом, скориговане за вихідною eGFR і цензуроване при хронічному діалізі або трансплантації нирки, було проаналізовано з використанням моделі випадкового нахилу та перетину. Річний нахил eGFR з часом оцінювався за допомогою моделі випадкового нахилу та перетину з використанням усіх доступних значень eGFR (один вихідний рівень і всі значення після лікування до кінця періоду лікування або початку хронічного діалізу або трансплантації нирки) з поправкою на вихідний рівень гемоглобіну, регіон, історію CV на вихідному рівні та вихідний рівень eGFR за тимчасовими точками та базовий рівень Hb за тимчасовими точками. Усі оцінки eGFR, отримані після початку хронічного діалізу або трансплантації нирки, були виключені з аналізу.</p> <p>9. Час до переливання крові/еритроцитів у перші 52 тижні лікування порівнювали з використанням моделі пропорційних ризиків Коксу. Відношення ризиків та пов'язаний з ним 95% ДІ були розраховані між групою прийому роксадустату та групою прийому плацебо. Перевага оголошувалася, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу відносин ризиків не перевищувала одиниці. Частка суб'єктів, які отримали переливання крові/еритроцитів протягом періоду лікування, було визначено з використанням підходу Каплана-Мейєра.</p> <p>10. Середнє значення CFB у підшкалі SF-36 PF, усереднене протягом з 12 по 28 тижні для двох груп лікування, порівнювали з використанням моделі MMRM, як описано вище. Підгрупа суб'єктів із вихідним індексом PF нижче 50 була проаналізована як аналіз чутливості.</p> <p>11. Середнє значення CFB MAP, усереднене протягом з 20 по 28 тижні для двох груп лікування, порівнювалося з використанням моделі MMRM, як описано вище, із запасом не меншої ефективності, рівним 5.</p> <p>12. Час до (і пропорція суб'єктів з) певним протоколом погіршення артеріальної гіпертензії при прийомі роксадустату порівняно з групою прийому плацебо порівнювався з використанням підходу, описаного у пункті 4 вище. Відношення ризиків та пов'язаний з ним 95% ДІ були розраховані між групою прийому роксадустату та групою прийому плацебо. Незадовільність оголошувалась, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу відношення шансів не перевищувала 1,3. Перевага визнавалася, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу відносин ризиків не перевищувала одиниці. Також повідомлялося про захворюваність у розрахунку на кількість років впливу на пацієнта (PEY) за групами лікування.</p> <p>Безпека: Для узагальнення всіх даних безпеки використовувалася описова статистика.</p>		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="571 1668 877 1758">Всього</td> <td data-bbox="877 1668 1524 1758">922</td> </tr> </table>	Всього	922
Всього	922		


	Роксадустат	Плацебо
Чоловіки	241 (39,1%)	130 (42,5%)
Жінки	375 (60,9%)	176 (57,5%)
Середній вік (SD)	64,9 (12,6)	64,8 (13,2)
Європеїдна раса	176 (28,6%)	99 (32,4%)
Негроїдна раса або афроамериканці	76 (12,3%)	28 (9,2%)
Монголоїдна раса	310 (50,3%)	151 (49,3%)
Американські індіанці/ корінні жителі Аляски	6 (1,0%)	1 (0,3%)
Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану	2 (0,3%)	4 (1,3%)
Інші	46 (7,5%)	23 (7,5%)

20. Результати ефективності	<p>Первинні кінцеві точки ефективності були досягнуті як у США (FDA), так і за межами США (Європейське агентство з лікарських засобів [EMA]), а саме:</p> <ul style="list-style-type: none"> У популяції ІТТ середнє значення найменших квадратів (LSMean) (\pmSE) [95% ДІ] відмінності лікування для зміни Hb від вихідного рівня до середнього Hb протягом 28-52 тижнів незалежно від терапії екстреної допомоги становило 1,85 г/дл (\pm0,059) [1.735, 1.967]. Вказані результати демонструють, що роксадустат значимо перевищував плацебо у підвищенні гемоглобіну, а первинна кінцева точка ефективності для випробування в США була досягнута з $p < 0,0001$. У популяції FAS до кінця 24-тижневого періоду лікування 523 пацієнти, які отримували роксадустат (86,0%, 95% ДІ: 83,0%, 88,7%), досягли відповіді Hb (визначеної як Hb \geq 11,0 г/дл та збільшення гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем на \geq 1,0 г/дл у суб'єктів з вихідним рівнем Hb $>$ 8,0 г/дл або збільшення Hb \geq 2,0 г/дл у суб'єктів з вихідним рівнем Hb \leq 8,0 г/дл), у той час як у 20 суб'єктів, які отримували плацебо (6,6%, 95% ДІ: 4,1%, 9,9%) досягли такої відповіді. Вказані результати демонструють, що значимо більша частка суб'єктів досягла відповіді на рівень гемоглобіну при прийомі роксадустату порівняно з прийомом плацебо, а первинна кінцева точка ефективності для випробування за межами США, була досягнута з $p < 0,0001$. <p>Відповідно до ефекту впливу роксадустату на збільшення рівня гемоглобіну, більшій кількості суб'єктів у групі прийому плацебо була потрібна рятувальна терапія в порівнянні з суб'єктами у групі прийому роксадустату. Відношення ризиків для часу до першого використання будь-якої екстреної терапії (переливання крові/RBC, використання ESA або внутрішньовенне введення препаратів заліза) до 52 тижня склало 0,19 (95% ДІ: 0,138, 0,276) на користь роксадустату, з $p < 0,0001$. Відношення ризиків для часу до першого переливання крові/еритроцитарної маси до 52 тижня становило 0,26 (95% ДІ: 0,165, 0,406) на користь роксадустату. Співвідношення ризиків для часу до першої рятувальної терапії ESA та часу до першої внутрішньовенної рятувальної терапії препаратом заліза до 24 тижня становило 0,04 (95% ДІ: 0,014, 0,118) та 0,28 (95% ДІ: 0,114, 0,698), відповідно.</p> <p>При аналізі ефективності ліпідних параметрів сироватки роксадустат значимо знижував середні рівні холестерину ЛПНЩ на -17,26 мг/дл порівняно з вихідним рівнем, усередненим за 12-28 тижнів, порівняно з плацебо, $p < 0,0001$. Цей ефект зниження рівня холестерину ЛПНЩ виявився вже на 4 тижні і зберігався до 52 тижнів незалежно від використання супутньої терапії статинами. Інші оцінювані ліпідні параметри (загальний холестерин, співвідношення ЛПНЩ/ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і не-ЛПВЩ) також знизилися в порівнянні з вихідним рівнем переважно в групі прийому роксадустату в порівнянні з групою прийому плацебо.</p>
-----------------------------	---

	<p>та вказані відмінності в ефективності лікування зазвичай зберігалися до 52 тижня.</p> <p>Що стосується кінцевих точок ефективності щодо якості життя, суб'єкти, які отримували роксадустат, мали статистично значуще поліпшення за підшкалою SF-36 Vitality порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо. У популяції FAS LSMean (\pm SE) [95% ДІ] відмінності в лікуванні для зміни показника життєздатності від вихідного рівня до середнього за період з 12 по 28 тижні становив 1,22 (\pm 0,545) [0,146, 2,288] на користь роксадустату, $p = 0,0259$.</p> <p>Статистично значущі відмінності в ефективності лікування на користь роксадустату порівняно з плацебо також спостерігалися на термінах до 12-28 тижнів для загальної функціональної оцінки терапії (FACT-An), FACT-An та Європейського опитувальника якості життя у п'яти вимірах, п'яти рівнях балів. Не було значних відмінностей між групами лікування за шкалою SF-36 PF, по фізичному або ментальному компоненту.</p> <p>Що стосується декількох параметрів, пов'язаних із залізом (сироватковий гепсидин, вміст гемоглобіну ретикулоцитів, сироватковий феритин та насичення трансферину), роксадустат незмінно демонстрував ранній ефект на зниження зазначених показників порівняно з плацебо, припускаючи, що роксадустат посилює метаболізм заліза. Після початкового ефекту зниження, що спостерігається протягом перших 4-8 тижнів лікування, вказані пов'язані із залізом параметри поступово збільшувалися від мінімальних рівнів, а потім виходили на плато приблизно на 20 тижні у суб'єктів, які отримували роксадустат, тоді як рівні залишалися загалом постійними від вихідного рівня до 52 тижня у пацієнтів, які отримували плацебо.</p> <p>Вплив роксадустату на різні рівні артеріального тиску, призначені для аналізу ефективності, такі як середня зміна від початкового рівня САТ або час до загострення гіпертонії, суттєво не відрізнявся від плацебо.</p>
21. Результати безпеки	<p>Використовували медичний довідник (MedDRA) класи/системи/органи (SOC), за яким класифікували ТЕАЕ (до 28 днів після останньої дози досліджуваних ЛЗ [OT28]). Найчастіше повідомлялося про інфекції та інвазії, шлунково-кишкові розлади, порушення обміну речовин та травлення: загальні порушення у місці введення препарату, а також – захворювання нирок та сечовивідних шляхів.</p> <p>П'ятьма найбільш часто пов'язаним з лікуванням ТЕАЕ за переважним терміном (ПТ) були гіперкаліємія, закріп, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів та артеріальна гіпертензія. В цілому, частота виявлення та частота подій у перерахунку на 100 PEY найбільш часто реєстрованих ТЕАЕ за переважним терміном були порівнювані в обох групах лікування.</p> <p>Однак найбільш частими ТЕАЕ, пов'язаними з лікуванням, про які повідомлялось (з 2-кратною і вищою частотою) в групі роксадустату в порівнянні з групою плацебо були безсоння, гостре ушкодження нирок, зниження апетиту, м'язові спазми, гіпертермія та целюліт (за класифікацією у переважних термінах).</p> <p>Суб'єкти, які отримували роксадустат, повідомили про більш високу частоту TESAE (52,5%) порівняно з плацебо (39,3%). Більшість TESAE в обох групах лікування були визнані дослідником не пов'язаними з досліджуваним препаратом. Частота виникнення TESAE, оцінених як, принаймні можливо пов'язаних з досліджуваним препаратом, була порівнянна між роксадустатом і плацебо (2,3% проти 2,0% відповідно).</p>

	<p>Найчастіше повідомлялося про TESAE з більш високою частотою (в 2 рази або вище частоти $\geq 1\%$ у будь-якій групі) при прийомі роксадустату порівняно з плацебо: гостре ушкодження нирок, застійна серцева недостатність, гіперкаліємія, гіпонатріємія, перитоніт, плевральний випіт, сепсис, неконтрольований цукровий діабет, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, перелом стегнової кістки та остеомієліт. TESAE, які відповідали тим же критеріям для плацебо, включали анемію, набряк легень та гострий набряк легень.</p> <p>Повідомлялося про більшість поширених TESAE, які спостерігалися протягом усього періоду лікування, з частотою менше 1% в обох групах протягом перших 52 тижнів лікування. TESAE, що виникають у $\geq 1\%$ суб'єктів у будь-якій із груп з 2-кратним або більш високим рівнем випадків впливу роксадустату порівняно з плацебо до 52 тижня, були гостре пошкодження нирок (4,3% роксадустату проти 2,0% плацебо) та гіперкаліємією (2,1 проти 1,0%); однак у суб'єктів, у яких вихідна eGFR була ≥ 20 мл/хв/1,73 м², частота розвитку гострого пошкодження нирок (3,9% проти 2,7%) та гіперкаліємії (1,4% проти 1,4%) протягом 52 тижнів між двома цими лікуваннями була схожою.</p> <p>Протягом періоду з початку лікування 43 (7,0%) суб'єктів, які отримували роксадустат, порівняно з 11 (3,6%) суб'єктами, які отримували плацебо, зазнали TESAE з летальними наслідками (включаючи випадки, які сталися більш ніж через 28 днів після прийому останньої дози) досліджуваного препарату, через летальні TESAE з початком у період терапії порятунку [OT-28]). Найбільш частими летальними TESAE, з розбивкою по SOC, були інфекції та інвазії, за якими йдуть серцеві захворювання, далі – захворювання нирок та сечовивідних шляхів. Проте частота летальних випадків на 100 років спостереження за пацієнтом (PFY) була майже однаковою між двома групами в різні моменти часу (52 тижні [2,6 проти 2,6], 104 тижні [2,4 проти 2,3], до 28 днів після останньої дози досліджуваного препарату [3,2 проти 2,8], включаючи летальні випадки під час терапії порятунку LTFU [4,4 проти 4,5]). Крім того, встановлено, що жодних серйозних відмінностей під час терапії між групами лікування щодо показників життєдіяльності чи ЕКГ не було. Загалом, пропорції суб'єктів з потенційно клінічно значущими змінами життєвих показників були порівнювані у групах роксадустату та плацебо; для клінічно значущої артеріальної гіпертензії (визначуваної як САТ ≥ 170 мм рт. ст. та збільшення ≥ 20 мм рт. ст.) частота подій на 100 PEY (пацієнто-років) склала 12,3 у суб'єктів, які отримували роксадустат, порівняно з 12,7 у суб'єктів, які отримували плацебо.</p> <p>Загалом, за винятком ниркових індексів та електролітних аномалій у пацієнтів з ХХН, а також показників гемоглобіну, рівнів ліпідів у сироватці та різних параметрів заліза, які, як очікувалося, змінювалися при лікуванні роксадустатом, середні значення лабораторних показників не змінювалися (клінічно значимо) з плином часу порівняно з вихідними рівнями.</p> <p>Підвищення активності печінкових ферментів нечасто спостерігалось протягом усього дослідження та зазвичай було тимчасовим (минушим); у суб'єктів, які отримували роксадустат, не спостерігалось випадків гепатотоксичності, що відповідали емпіричній закономірності Хая.</p>
--	--

22. Висновок (заклучення)	<p>Роксадустат значимо перевершував плацебо в лікуванні анемії за рахунок корекції та підтримки (у цільовому діапазоні) рівня гемоглобіну у недіалізних пацієнтів із ХХН.</p> <p>Через вплив роксадустату, що проявляється як збільшення рівня гемоглобіну, роксадустат значимо знижує ризик необхідності терапії екстреної допомоги порівняно з плацебо.</p> <p>Загальний профіль безпеки роксадустату, що спостерігався в ході цього дослідження, був порівнянний з плацебо (з поправкою на експозицію) і відповідав профілю, що очікується у популяції випробування (пацієнти з ХХН).</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 № 43

1. Назва лікарського засобу (при наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІВРЕНЗО (IVRENZO)
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США (виробництво, пакування <i>bulk</i> та контроль якості) Каталент СТС, ЛЛС, США (контроль якості) Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо «Ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 3, багатоцентрове рандомізоване відкрите активне контрольоване випробування ефективності та безпеки FG-4592 при лікуванні анемії у пацієнтів, які перебувають на діалізі, FGCL-4592-063
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 11 лютого 2014 року по 21 вересня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Білорусь, Бразилія, Болгарія, Чилі, Колумбія, Латвія, Малайзія, Мексика, Перу, Польща, Румунія, Росія, Південна Корея, Тайвань, Таїланд, Україна, Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 1200 Фактична: 1043
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Основна мета цього випробування була в оцінці ефективності та безпеки роксадустату при лікуванні анемії у пацієнтів, які проходять діаліз порівняно з активним контролем. <u>Вторинні цілі:</u> Вторинні цілі цього випробування полягали в наступному: • Оцінити використання внутрішньовенного введення препаратів заліза на фоні прийому роксадустату в порівнянні з активним контролем.

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив роксадустату на параметри ліпідів сироватки порівняно з активним контролем. • Оцінити вплив роксадустату на артеріальний тиск (АТ) порівняно з активним контролем • Оцінити час досягнення відповіді гемоглобіну (Hb) у порівнянні з активним контролем.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите та активно контрольоване.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Критерії включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Вік ≥ 18 років. 2. Суб'єкт був проінформований про дослідницький характер цього випробування та дав письмову поінформовану згоду відповідно до інституційних, місцевих та національних правил. 3. До рандомізації учасники проходили гемодіаліз (HD) або перитонеальний діаліз (PD) при термінальній стадії ниркової недостатності (ESRD) протягом щонайменше 2 тижнів та максимум 4 місяців. 4. Судинний доступ для гемодіалізу, що складається з артеріовенозної (AV) фістули, AV-трансплантату або тунельного (постійного) катетера; або катетер PD. 5. Середнє з двох останніх значень гемоглобіну перед діалізом під час періоду скринінгу, отриманих з інтервалом не менше 2 днів, має бути $\leq 10,0$ г/дл, з різницею $\leq 1,3$ г/дл між найвищим та найнижчим значеннями. Останнє значення Hb має бути отримане протягом 10 днів до рандомізації. 6. Феритин ≥ 100 нг/мл (≥ 220 пмоль/л); суб'єкти з рівнем феритину < 100 нг/мл (< 220 пмоль/л) під час скринінгу, кваліфіковані після прийому добавок заліза (відповідно до місцевого стандарту лікування), без необхідності повторного тестування феритину перед рандомізацією. 7. Насичення трансферину (TSAT) $\geq 20\%$; суб'єкти з рівнем TSAT $< 20\%$ під час скринінгу, кваліфіковані після прийому добавок заліза (відповідно до місцевого стандарту лікування), без необхідності повторного тестування TSAT перед рандомізацією. 8. Рівень фолієвої кислоти в сироватці крові, виміряний протягом 8 тижнів до рандомізації \geq нижньої межі норми (LLN); суб'єкти з рівнем фолієвої кислоти у сироватці $< LLN$ під час скринінгу, кваліфіковані після прийому харчової добавки фолієвої кислоти (відповідно до місцевого стандарту лікування), без необхідності повторного тестування фолієвої кислоти перед рандомізацією. 9. Рівень вітаміну B12 у сироватці крові, виміряний протягом 8 тижнів до рандомізації \geq нижньої межі норми (LLN); суб'єкти з рівнем вітаміну B12 $< LLN$ під час скринінгу, кваліфіковані після прийому харчової добавки B12 (відповідно до місцевого стандарту лікування), без необхідності повторного тестування B12 перед рандомізацією. 10. Показники аланінамінотрансферази та/або аспартатаміно-трансферази ≤ 3 x верхньої межі норми (ULN), а загальний білірубін $\leq 1,5$ x ULN. 11. Маса тіла до 160 кг (випробувані суб'єкти HD: суха вага).
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Роксадустат, овальні таблетки з червоною оболонкою для перорального прийому, з дозуванням 20, 50 та 100 мг перорально 3 рази на тиждень (TIW), за винятком випадків, коли суб'єкту потрібно < 20 мг TIW (тобто < 60 мг на тиждень) Якщо є необхідність для підтримки рівнів гемоглобіну на підтримуючій фазі терапії, тоді частота дозування могла бути знижена поетапно (наприклад, TIW до двотижневого [BIW], BIW до одного разу щотижня [QW], QW to Q-2 Week [кожні 2 тижні]).</p>

	Початкова доза (та кількість прийомів) була заснована на багаторівневій схемі дозування, залежно від маси тіла.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Епоетин альфа вводили внутрішньовенно 3 рази на тиждень, відповідно до інструкції для медичного застосування в США (US PI) або Короткої характеристики ЛЗ (SmPC).
15. Супутня терапія	<p>Суб'єктам не дозволялося вживати більше 3 доз алкогольних напоїв на день під час періодів лікування чи подальшого спостереження.</p> <p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені з дня рандомізації до завершення випробування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Андрогени та залізохелатуючі засоби (наприклад, дефероксамін, деферипрон або терапія деферасироксом) • Дапсон у будь-якій кількості • Для суб'єктів, які отримують роксадустат: постійний прийом ацетамінофену або парацетамолу > 2,0 г/день у період лікування та до 1 тижня після закінчення лікування. • Використання лікувальних трав не заборонено, але не рекомендується.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності: Для випробування використовувалися дві регіональні первинні кінцеві точки ефективності, визначені в регіонах: США (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів [FDA]) та за межами США, а саме:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>США:</u> середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня протягом періоду оцінки, що визначається з 28-го по 52-й тиждень. • <u>За межами США:</u> Частка суб'єктів, у яких була досягнута відповідь по гемоглобіну при 2 візитах поспіль з інтервалом не менше 5 днів протягом перших 24 тижнів лікування без рятувальної терапії протягом 6 тижнів до відповіді на гемоглобін. Відповідь по Hb було визначено як $Hb \geq 11,0$ г/дл та збільшення Hb від вихідного рівня на $\geq 1,0$ г/дл у суб'єктів, у яких вихідний рівень Hb > 8,0 г/дл або збільшення Hb $\geq 2,0$ г/дл у суб'єктів, у яких вихідний рівень Hb був $\leq 8,0$ г/дл. <p>Ключові вторинні кінцеві точки ефективності (процедури тестування з фіксованою послідовністю):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>США:</u> частка суб'єктів, у яких була досягнута відповідь по гемоглобіну при 2 відвідуваннях поспіль з інтервалом не менше 5 днів протягом перших 24 тижнів лікування без рятувальної терапії протягом 6 тижнів до відповіді на гемоглобін. Відповідь Hb була визначена як $Hb \geq 11,0$ г/дл та збільшення Hb у порівнянні з вихідним рівнем на $\geq 1,0$ г/дл у суб'єктів, у яких вихідний рівень Hb > 8,0 г/дл або збільшення Hb $\geq 2,0$ г/дл у суб'єктів, у яких вихідний рівень Hb був $\leq 8,0$ г/дл. • <u>За межами США:</u> Середня зміна гемоглобіну від початкового рівня до середнього рівня протягом періоду оцінки, що визначається як тиждень 28 – тиждень 52 без терапії порятунку (екстреної допомоги) протягом 6 тижнів до та під час періоду оцінки. <p>Вимоги для звітів як зі США, так і за межами США:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Середня зміна холестерину/ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) порівняно з вихідним рівнем за 12-24 тижні. • Середня зміна рівнів гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем між 18-24 тижнями у суб'єктів, у яких вихідний рівень (при визначенню за методом з високою чутливістю) С-реактивного білка (hs-CRP) > ULN. • Середнє щомісячне внутрішньовенне введення препаратів заліза на одного суб'єкта протягом 28-52 тижнів. • Час до першого переливання еритроцитарної маси (RBC) під час лікування. • Середня зміна середнього артеріального тиску (САТ), усереднена за 8-12 тижнів. • Час до першого загострення артеріальної гіпертензії (визначається як систолічний АТ \geq 170 мм рт. ст. та підвищення систолічного АТ у порівнянні з вихідним рівнем \geq 20 мм рт. ст. або діастолічний АТ \geq 110 мм рт. ст. і підвищення діастолічного АТ від вихідного рівня \geq 15 мм рт.ст.) протягом 28–52 тижні.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека конкретного учасника випробування оцінювалася так:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (TEAE), що виникли у зв'язку з лікуванням (пов'язаним з лікуванням ПР) та серйозні небажані явища, що виникли у зв'язку з лікуванням TESAE (пов'язаним з лікуванням ПР): Небажане явище (НЯ)/серйозні НЯ (класифіковане за переважним терміном), що почалося протягом періоду лікування, вважалось TEAE/ TESAE яке було відсутнє до першої дози досліджуваного препарату або якщо було до першої дози досліджуваного препарату, але посилилося протягом періоду лікування. НЯ, яке виникло більш ніж через 28 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату або після введення іншого препарату від анемії (крім рандомізованого лікування), не зараховувалося як пов'язане з лікуванням TEAE. • Клінічні лабораторні параметри (гематологія, біохімія, ліпідний профіль сироватки, профіль сироваткового заліза, гепсидин, hs-CRP, HbA1c), включаючи клінічно значущі зміни порівняно з вихідним рівнем. • Основні показники життєдіяльності, параметри електрокардіограми (ЕКГ) та клінічні лабораторні показники.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Аналіз ефективності</u></p> <p>Згідно з вимогами у США, первинний аналіз кінцевих точок ефективності проводився в популяції, включеної до груп лікування (ITT), а вторинні кінцеві точки ефективності - у популяції повного набору для аналізу (FAS). Для представлення за межами США первинний і вторинний аналіз кінцевих точок ефективності для оцінки переваги проводився в популяції FAS, а аналізи ефективності для не меншої ефективності проводилися в популяції згідно з протоколом (PPS).</p> <p><u>Первинний аналіз ефективності - дані із США</u></p> <p>Гіпотеза про не меншу ефективність роксадустату перед епоетином альфа була перевірена наступним чином:</p> <p>H0: середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня з 28-го по 52-й тиждень у групі роксадустату \leq середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем у групі епоетину альфа мінус 0,75 г/дл проти:</p>

	<p style="text-align: right;">227</p> <p>H1: середня зміна гемоглобіну від вихідного рівня до середнього рівня з 28-го по 52-й тиждень у групі роксадустату > середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем у групі епоетину альфа мінус 0,75 г/дл.</p> <p>Для первинного аналізу кінцевих точок використовувалася модель множинного коваріаційного аналізу (MI-ANCOVA). Модель MI-ANCOVA, яка використовувалася, містила терміни (змінні) для групи лікування, базового вимірювання Hb та факторів стратифікації, за винятком скринінгу по Hb (≤ 8 г/дл порівняно з > 8 г/дл) для аналізу середнього рівня даних спостережень плюс умовну середню зміну від вихідного рівня гемоглобіну на 28-52 тижні.</p> <p>Ця нульова гіпотеза була відхилена і не менша ефективність була встановлена, якщо двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) для різниці середніх значень найменших квадратів (LS) моделі MI-ANCOVA між двома групами лікування (роксадустат - епоетин альфа) перевищував межу 0,75 г/дл.</p> <p><u>Первинний аналіз ефективності - дані за межами США</u></p> <p>Гіпотеза про не меншу ефективність роксадустату перед епоетином альфа була перевірена наступним чином:</p> <p>H0: частота відповіді по гемоглобіну (після виключень для терапії порятунку) для суб'єктів у групі роксадустату - частота відповіді по гемоглобіну (після виключень для терапії порятунку) для суб'єктів у групі епоетину альфа $\leq -15\%$ проти:</p> <p>H1: Частота відповіді по гемоглобіну (після виключень для терапії порятунку) для суб'єктів у групі роксадустату - частота відповіді по гемоглобіну (після виключень для терапії порятунку) для суб'єктів у групі епоетину альфа $> -15\%$</p> <p>Рятувальна терапія для суб'єктів, які отримували роксадустат, була визначена як невідкладне введення ESA або переливання еритроцитарної маси (RBC), а рятувальна терапія для суб'єктів, які отримували епоетин альфа, була визначена як переливання еритроцитарної маси (RBC).</p> <p>Був розрахований двосторонній 95% довірчий інтервал для різниці у двох рівнях респондентів (роксадустат мінус епоетин альфа) на основі критерію Мієттінена-Нурмінена з поправкою на лікування та фактори стратифікації. Не меншу ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа було встановлено, якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу перевищувала -15%.</p> <p><u>Ключові вторинні аналізи ефективності</u></p> <p>Після того, як первинна гіпотеза була відхилена для первинної кінцевої точки, вторинні кінцеві точки ефективності були протестовані з використанням процедури з фіксованою послідовністю в наступному порядку.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Першу вторинну кінцеву точку ефективності за межами США було проаналізовано з використанням змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM). Перші вторинні кінцеві точки ефективності для США використовували ту ж методологію статистичного аналізу для первинних кінцевих точок ефективності для за межами США. • Середня зміна від початкового рівня холестерину/ЛПНЩ, усереднена за 12-24 тижні, порівнювали між двома групами лікування з використанням моделі MMRM. Перевага оголошувалася при $p < 0,05$. <p>Усереднені зміни гемоглобіну від вихідного до середнього рівня між 18 та 24 тижнями у суб'єктів з вихідним рівнем CRP > ULN аналізували за допомогою MI ANCOVA</p>
--	--

	<p>Були перевірені гіпотези – як менша ефективність роксадустату проти епоетину, та його перевага. Проте лише тестування на неповноцінність гіпотези/даних було групою процедури тестування з фіксованою послідовністю. Маржа не меншої ефективності була зафіксована як різниця -0,75.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середньомісячне споживання заліза протягом тижнів з 28 до 52 порівнювали між двома групами лікування з використанням рангової моделі ANCOVA. Перевага оголошувалася при $p < 0,05$. • Час першого переливання еритроцитарної маси під час лікування порівнювалося між двома групами лікування, крім рівнів гемоглобіну. Про неповноцінність гіпотези/даних заявляли, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу відношення ризиків роксадустату до епоетину альфа (роксадустат - епоетин альфа) була меншою за 1,8. • Середня зміна <i>MAP</i> від вихідного рівня була проаналізована та порівняна між двома групами лікування з використанням моделі MMRM. Межа не меншої ефективності для різниці між групами становив 1 мм рт. ст. Перевага оголошувалася, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу різниці між роксадустатом та епоетином альфа (роксадустат - епоетин альфа) була нижчою за 0. • Час до першого загострення артеріальної гіпертензії протягом тижнів від 28 до 52 порівнювали між двома групами лікування з використанням моделі Хазарда та пропорційних ризиків по Коксу. Межа не меншої ефективності для різниці між групами становила 1,8, а межа переваги для різниці між групами становила 1. <p><u>Безпека:</u> Описова статистика використовувала узагальнення всіх даних із безпеки.</p>																														
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <tr> <td>Всього</td> <td colspan="2">1043</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Роксадустат</td> <td>Епоетин-а</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>309 (59,2%)</td> <td>307 (58,9%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>213 (40,8%)</td> <td>214 (41,1%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>53,8 (14,7)</td> <td>54,3 (14,6)</td> </tr> <tr> <td>Європеоїдна раса</td> <td>415 (79,5%)</td> <td>400 (76,8%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афроамериканці</td> <td>4 (8,4%)</td> <td>50 (9,6%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>43 (8,2%)</td> <td>51 (9,8%)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>19 (3,6%)</td> <td>16 (3,1%)</td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці/корінні жителі Аляски</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>4 (0,8%)</td> </tr> </table>	Всього	1043			Роксадустат	Епоетин-а	Чоловіки	309 (59,2%)	307 (58,9%)	Жінки	213 (40,8%)	214 (41,1%)	Середній вік (SD)	53,8 (14,7)	54,3 (14,6)	Європеоїдна раса	415 (79,5%)	400 (76,8%)	Негроїдна раса або афроамериканці	4 (8,4%)	50 (9,6%)	Монголоїдна раса	43 (8,2%)	51 (9,8%)	Інше	19 (3,6%)	16 (3,1%)	Американські індіанці/корінні жителі Аляски	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Всього	1043																														
	Роксадустат	Епоетин-а																													
Чоловіки	309 (59,2%)	307 (58,9%)																													
Жінки	213 (40,8%)	214 (41,1%)																													
Середній вік (SD)	53,8 (14,7)	54,3 (14,6)																													
Європеоїдна раса	415 (79,5%)	400 (76,8%)																													
Негроїдна раса або афроамериканці	4 (8,4%)	50 (9,6%)																													
Монголоїдна раса	43 (8,2%)	51 (9,8%)																													
Інше	19 (3,6%)	16 (3,1%)																													
Американські індіанці/корінні жителі Аляски	1 (0,2%)	4 (0,8%)																													
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У дослідженні оцінювалася ефективність роксадустату порівняно з епоетином альфа при лікуванні анемії у пацієнтів, які проходять діаліз. Було 2 регіональних первинних кінцевих точки ефективності згідно вимог у США та за межами США:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дані зі США: різниця в лікуванні щодо зміни гемоглобіну від вихідного рівня до середнього за 28-52 тижні, незалежно від терапії, склала 0,18 г/дл (95% ДІ: 0,079, 0,287; $p = 0,0005$). Таким чином, роксадустат відповідав критеріям не меншої ефективності. Хоча це не було включено у формальну процедуру тестування, було також підтверджено перевагу роксадустату над епоетином альфа, оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці в лікуванні була вищою 0 ($p < 0,0005$). • Звіти за межами США: протягом перших 24 тижнів лікування 88,2% суб'єктів, які отримували роксадустат, порівняно з 84,4% суб'єктів, які отримували епоетин альфа, досягли відповіді по Hb з достовірною різницею у відповіді на лікування до 3,5% (95% ДІ: -0,7%, 7,7%). 																														

Таким чином, роксадустат не поступався епоетину альфа.

Усі аналізи чутливості первинних кінцевих точок ефективності та аналізи заздалегідь визначених підгруп, таких як стать, вік, вихідний рівень гемоглобіну, статус запалення (виміряний за допомогою CRP), статус насичення залізом, серцево-судинний анамнез та регіон (США порівняно за межами США), узгоджуються з первинними даними.

Ключові вторинні аналізи ефективності:

• Частка суб'єктів, у яких спостерігається відповідь по Hb протягом перших 24 тижнів лікування: у групі роксадустату та епоетину альфа частка суб'єктів, які мали відповідь по Hb протягом перших 24 тижнів лікування, у популяції ІТТ становила 84,3% та 79,5%. % відповідно. Різниця у відповіді на лікування склала до 4,3% (95% ДІ: -0,1%, 8,7%). Таким чином, роксадустат не поступався епоетину альфа.

• Середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем, тижні 28-52: середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем становила 2,62 проти 2,44 г/дл, роксадустат порівняно з епоетином альфа, за середньої різниці у відповіді на лікування 0,16 г/Дл (95% ДІ: 0,032, 0,296) у популяції PPS. Таким чином, роксадустат не поступався епоетину альфа.

• Холестерин/ЛПНЩ, тиждень 12-24: середнє зниження у суб'єктів з роксадустатом порівняно з епоетином альфа склало -23,8 проти -5,4 мг/дл, при середній різниці -18,34 мг/дл (95% ДІ: - 21,448, -15,232; p < 0,0001). Таким чином, роксадустат перевершував епоетин альфа.

• Зміна гемоглобіну, 18-24 тиждень, у суб'єктів з вихідним рівнем CRP > ULN, середня зміна гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем становила 2,34 г/дл порівняно з 2,47 г/дл, роксадустат порівняно з епоетином альфа, при середній різниці відповіді на лікування 0,00 (95% ДІ: -0,194, 0,201) у PPS, а середня зміна Hb порівняно з вихідним рівнем склала 2,34 г/дл проти 2,47 г/дл, відповідно, при середній різниці лікування 0,02 (95% ДІ: -0,171, 0,217) у популяції FAS. Таким чином, роксадустат не поступався епоетину альфа.

• Середнє щомісячне внутрішньовенне введення препаратів заліза, тижні 28-52: суб'єкти у групі роксадустату отримували в середньому меншу щомісячну кількість внутрішньовенного заліза (у середньому 59,08 мг на РЕМ із середнім значенням 0 мг/РЕМ) порівняно з групою епоетину альфа (у середньому 63,99 мг на РЕМ із середнім значенням 26,86 мг/РЕМ), p = 0,00028. Таким чином, роксадустат перевершував епоетин альфа.

• Час до першого переливання еритроцитарної маси протягом періоду лікування: загалом 7,3% суб'єктів з роксадустатом (частота 4,3 випадки на 100 РЕУ) знадобилося переливання крові під час випробування, порівняно з 6,4% суб'єктів з епоетином альфа (частота народження 3,5 випадки на 100 РЕУ) з коефіцієнтом ризику 1,26 (95% ДІ: 0,791, 2,016). Отже, статистично роксадустат не показав меншої ефективності проти епоетину альфа.


Процедура тестування з фіксованою послідовністю зупинилася на цій кінцевій точці.

• Зміна MAP, тижні 8-12: спостерігалось зниження на -0,12 мм рт. ст. У групі роксадустату порівняно із збільшенням на 1,15 мм рт. ст. (-0,197]).

	<p>• Час до першого загострення артеріальної гіпертензії: 14,0% пацієнтів, які отримували роксадустат, та 15,2% пацієнтів, які отримували епоетин альфа, зазнали загострення гіпертензії; частота загострень гіпертензії на 100 РЕУ склала 16,9 проти 17,9. Відношення ризиків становило 0,93 (95% ДІ: 0,677, 1,283).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Подібна пропорція суб'єктів в обох групах лікування повідомила принаймні один ТЕАЕ (86,2% і 85,3%, роксадустат і епоетин альфа). Половина пов'язаних з лікуванням ПР була легкого та середнього ступеня тяжкості в обох групах лікування (50,1% та 50,5%, роксадустат та епоетин альфа).</p> <p>Більшість суб'єктів мали лише пов'язані з лікуванням ТЕАЕ, які вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом в обох групах лікування (74,9% та 78,1% суб'єктів, які приймали роксадустат та епоетин альфа, відповідно), та не призводили до припинення випробування (93,7% та 96,5% пацієнтів, які приймали роксадустат та епоетин альфа суб'єктів відповідно).</p> <p>5 найбільш часто реєстрованих випадків ТЕАЕ, пов'язаних з лікуванням (переважний термін) у групах роксадустату та епоетину альфа були артеріальна гіпертензія (19,0% та 17,0% відповідно), діарея (13,8% та 7,4% відповідно), тромбоз, АВ-фістули (11,3% та 8,9%, відповідно), м'язові спазми (11,5% та 7,5%, відповідно) та головний біль (10,9% і 8,5%, відповідно).</p> <p>З випадків ТЕАЕ, зареєстрованих у $\geq 5\%$ суб'єктів, не було зареєстровано ТЕАЕ, частота яких у 2 рази вища у будь-якій групі лікування. Випадки ТЕАЕ, зареєстровані у $\geq 5\%$ суб'єктів, зі збільшенням у 1,5 рази у групі роксадустату, включали: діарею (13,8% та 7,4%, відповідно), м'язові спазми (11,5% та 7,5% відповідно), гіпотензію (10,3% та 6,8%, відповідно), гіперфосфатемію (10,0% та 6,8% відповідно), нудоту (8,6% та 5,8% відповідно), закреп (6,7% та 4,4% відповідно) та блювання (6, 1% та 3,3% відповідно).</p> <p>Випадки ТЕАЕ, зареєстровані у $\geq 5\%$ суб'єктів з більш високою частотою в 1,5 рази в групі епоетину альфа, включали: небажані (несприятливі) події з боку АВ (5,9% у групі роксадустату та 8,3% у групі епоетину альфа) та біль у спині (3,4% в групі роксадустату) та 5,2% у групі епоетину альфа). Порівняно з епоетином альфа, у групі роксадустату вища частка суб'єктів, можливо, мала ТЕАЕ, пов'язаних із досліджуваним препаратом: 11,3% проти 7,2%. В основному це було класифіковано як розлади з боку ШКТ (SOC): 2,5% проти 0,4%, в основному через пов'язані з лікуванням ТЕАЕ, що включали блювання (0,6% проти 0%), діарею (0,6% проти 0,2%), нудоту (0,4% проти 0,2%), закреп (0,4% проти 0%) та гострий панкреатит (0,4% проти 0%).</p> <p>Більш висока частка пацієнтів у групі роксадустату мала ТЕАЕ, що призвело до припинення випробування порівняно з групою епоетину альфа: 5,2% проти 3,3%. Усі пов'язані з лікуванням ТЕАЕ (переважний термін), що призвели до припинення випробування, сталися у $<1\%$ суб'єктів.</p> <p>Для аналогічної частки суб'єктів у групах роксадустату та епоетину альфа було повідомлено про серйозні ТЕСАЕ (44,8% та 42,2% відповідно). Вважалось, більшість випадків ТЕСАЕ не пов'язані з досліджуваним препаратом в обох групах лікування.</p> <p>Шість найбільш часто описуваних ТЕСАЕ (переважним терміном) у групах роксадустату та епоетину альфа були АВ-фістули, тромбоз (7,5% та 4,1%, відповідно), пневмонія (5,7% та 5,0%, відповідно),</p>

	<p>перитоніт (2,3% та 2,3%, відповідно), сепсис (2,5% та 1,5%, відповідно) та гіпертонічний криз (1,7% та 2,3%, відповідно).</p> <p>Для TESAE з частотою $\geq 1\%$, це ті TESAE, про які повідомлялося про 2-кратне збільшення захворюваності в групах роксадустату в порівнянні з епоетином альфа, включали інфекції, пов'язані з пристроєм /судинного доступу/ (1,7% і 0,6%), сепсис, пов'язаний з пристроєм (1,3% та 0,4%), гіпотензію (1,3% та 0,6%), ішемічний інсульт (1,0% та 0,4%), ускладнення в місці розташування AV-фістули (1,0% та 0,4%) та гострий панкреатит (1,0% та 0%).</p> <p>Для TESAE з частотою $\geq 1\%$, це ті TESAE, про які повідомлялося, з 2-кратним збільшенням частоти випадків у групах епоетину альфа порівняно з групами роксадустату, включали гіперкаліємію (0,6% та 1,2%), геморагічний інсульт (0,6% та 1,2%) та гострий набряк легень (0,2% та 1,2%).</p> <p>Аналогічна частка пацієнтів у групах роксадустату (63 особи, 12,1%) та епоетину альфа (59 осіб, 11,4%) мала летальні випадки TESAE. Найбільш часто зареєстровані TESAE з летальними наслідками були наступні (з розбивкою по SOC): інфекції та інвазії: 4,0% та 1,7%, відповідно; серцеві розлади: 2,9% та 3,1%, відповідно; та загальні розлади: 2,7% та 2,5%, відповідно. Не було підстав вважати, що летальні випадки, пов'язані з лікуванням (TEAE), були пов'язані з роксадустатом.</p> <p>Загалом, за винятком змін гемоглобіну, гепсидину, СНг, показників заліза та ліпідних параметрів (як описано в розділах «Ефективність»), лабораторні значення не змінювалися з часом клінічно значущим чином. Підвищення рівня печінкових ферментів було нечастим, спостерігалось в обох групах лікування і, як правило, було тимчасовим та з відомою чи передбачуваною етіологією (наприклад, з розвитком вірусного гепатиту). Підтверджених випадків проявів закономірності Хая (поява ознак гепатоксичності та наступної летальності) не було.</p> <p>Жодних серйозних відмінностей (за час збору даних) між групами лікування щодо показників життєдіяльності чи ЕКГ не було.</p> <p>В цілому, в даному дослідженні не було виявлено жодних нових сигналів з безпеки, і, в цілому, типи TEAE/TESAE, що спостерігалися, можна було очікувати в досліджуваній популяції пацієнтів, також враховуючи відкритий дизайн випробування. Однак загальна оцінка безпеки роксадустату, включаючи безпеку при серцево-судинних захворюваннях, як описано в об'єднаному аналізі SAP, ґрунтуватиметься на оцінці об'єднаних даних безпеки та узгоджених даних у рамках програми клінічної розробки застосування роксадустату при ХХН.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У даному багатоцентровому рандомізованому відкритому, активно контрольованому дослідженні ефективності та безпеки роксадустату при лікуванні анемії за участю 1043 пацієнтів (що періодично одержували діаліз), які страждають на анемію і мали обмежений або нульовий попередній вплив ESA на початковому рівні, роксадустат був таким же ефективним (як ЛЗ порівняння) при коригуванні анемії та у підтримці Hb у заданому діапазоні; таким чином, були досягнуті основна та вторинних цілі дослідження ефективності. Лікування роксадустатом загалом мало належний рівень безпеки і добре переносилось пацієнтами; спостерігається профіль небажаних реакцій (у тому числі – серйозних) (TEAE/TESAE), який очікувався у цій популяції пацієнтів.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
Барбашева Н.В.
(П. І. Б.)